**Medicine**

**МОЙСЕЄНКО Валентина Олексіївна,**

доктор медичних наук, професор, академік НАН ВО України**,**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**ORCID ID:0000-0003-1402-6028**

**КЛЮЧОВІ ПРОБЛЕМИ БАЛАНСУВАННЯ ПЕРЕВАГ І РИЗИКІВ**

**ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ ПРИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ СТАНАХ**

Метааналізи останніх  рандомізованих клінічних досліджень показали, що інгібітори протонної помпи (ІПП) мають клінічні переваги у зниженні кислотності. За наявності інфекції Helicobacter pylori, рекомендоване проведення ерадикаційної терапії, за необхідності - збільшення дози та тривалості прийому ІПП [1,2]. У фокусі уваги хворі на рефлюксну хворобу, зі стравоходом Баррета, виразковою хворобою та коморбідними станами, які потребують тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Відомо, що проліферація гістамін-продукуючих клітин (гістамін, який за нормальних обставин стимулює парієтальні клітини, активуючи h+/k+ АТФ-азу та виробляючи кислоту в шлунку) є негативним наслідком тривалого прийому ІПП [3]. Проблема полягає у тому, що після припинення тривалого прийому ІПП у деяких випадках виникає підвищення рівня кислоти вище, ніж до початку застосування ІПП.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

[1] Dutta A.K.,Jain A., Jearth V., MahajanR., Reddy D.N. et as. Guidelines on optimizing the use of proton pump inhibitors: PPI stewardship. Epub 2023 Sep 12 PMID: 37698821

[2] Jenkins D, Modolell I. Proton pump inhibitors. BMJ. 2023 Nov 13;383:e070752. doi: 10.1136/bmj-2022-070752. PMID: 37957000

[3] Felice Schnoll Susman, Rachel Niec, Philip O Katz. Proton pumb ingibitors: the good, bed and ungly. Gastrointest. Endosc.Clin.An Am 2020 April 30(2). 239-251 doi: 1016/j.giec 2019 12005 Epub 2020 Jun 2019 Jan13

Тут потрібно знати фізіологію кислотопродукування.

*Які клітини впливають на секрецію соляної кислоти в шлунку?* Робота парієтальних клітини шлунка є наслідком стимуляції з боку нейрокринних,

паракринних і гормональних подразників після зв’язування основних секретагогів (включаючи гастрин, ацетилхолін, PACAP-гіпоталамічний пептид та гістамін) з відповідними рецепторами на поверхні клітин. Сьогодні можна експериментально перевірити рівень вироблення соляної кислоти (англ. gastric acid outputs – GAO). ІПП гальмують вивільнення соляної кислоти парієтальними клітинами.

*Як підтримати внутрішньо-клітинний гомеостаз?* За допомогою протонної помпи. Після генерації внутрішньоклітинних вторинних месенджерів, які активують протеїнкінази, секреція кислоти стимулюється за рахунок активації ферменту H+,K+-АТФази парієтальних клітин (протонної помпи). Для підтримки внутрішньоклітинного гомеостазу через протонні помпи відбувається обмін внутрішньоклітинних іонів водню та позаклітинних іонів калію у співвідношенні 1:1. Препаратами вибору можуть бути ІПП. Але при тривалому прийомі ІПП виникає дефіцит вітаміну В12 (зв’язується з білковою молекулою R-фактором, для звільнення від R-фактора необхідна активація протеаз, яка можлива лише в кислому середовищі), дефіцит заліза (анемія), порушення всмоктування нерозчинного кальцію окремо від їжі (остеопороз). Існує думка, що гіпергастринемія може призвести до злоякісності (онкопроцес).

*Чи існує зв’язок ІПП із розвитком пухлин травної системи?* Щодо ризику раку підшлункової залози у пацієнтів, які приймають ІПП, переконливі висновки отримані у відповідному систематичному огляді та метааналізі моделі фіксованих або випадкових ефектів. Було відібрано 9 досліджень (3 когортних і 6 досліджень випадок – контроль) за участю 1 036 438 пацієнтів. У цілому не було визначено статистично значущого зв’язку між використанням ІПП і ризиком розвитку раку.

*Що забезпечує безпеку ІПП ?*  рН-селективність. Відомо, що, крім парієтальних клітин, мішенями для неселективних ІПП можуть стати безліч інших клітин, де працюють протонні помпи: епітеліальний покрив кишечника, жовчних ходів, гематоенцефалічного бар’єру, ниркових канальців, рогівки, ендотелій судин гладких м’язів, імунокомпетентні клітини, остеокласти, а також клітинні органели з кислим середовищем – лізосоми, нейросекреторні гранули та ендосоми, в яких рН = 4,5-5. При рН = 1-2 усі ІПП діють однаково швидко. Однак при внутрішньоклітинному рН = 3 швидкість активації ІПП знижується, при рН = 4 ІПП практично не переходять в активну форму. Ряд зменшення показника рівня рН активації ІПП розподіляються у такий спосіб: рабепразол > омепразол = езомепразол = лансопразол > пантопразол.

*Які небажані побічні ефекти у ІПП?* Якщо ІПП відноситься до селективних ІПП, то побічні ефекти зведені до мінімуму. Неселективні ІПП можуть спричиняти небажані побічні ефекти у вигляді гальмування багатьох важливих клітинних функцій. Наприклад, рабепразол, реалізуючись у лізосомах клітин неспецифічної імунної системи, що складають першу лінію захисту проти бактеріальних і вірусних інфекцій, призводить до підвищення частоти виникнення інфекційних і запальних побічних ефектів (риніту, фарингіту, ГРВІ) на 2-5%. З позиції можливого впливу ІПП на функцію нейтрофілів обговорюється розвиток спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) у пацієнтів із цирозом печінки (ЦП), тобто інфікування асцитичної рідини без очевидного джерела.

*Яка роль ІПП в різні сезонні проміжки?* Саме в осінній період зростає як частота вірусних, так і частота гастроентерологічних захворювань. При виразковій хворобі на тлі вірусної інфекції лікування ІПП слід продовжувати. Але пам’ятати: при супутньому застосуванні з омепразолом концентрація атазанавіру та нелфінавіру в сироватці крові знижувалася, тому їх одночасне застосування не рекомендується.

*Як вливають ІПП на рівень магнію?* ІПП можуть знижувати рівень магнію в крові. Гіпомагнезіємія, пов’язана зі зниженим активним кишковим поглинанням магнію транзиторними рецепторними білкових каналів (TRPM 6/7), які стимулюються позаклітинними протонами, призводить до зниження іммунітету. Якщо у пацієнта знижена кислотність - це призводить до синдрому надмірного бактеріального росту і підвищеного ризику бактеріальної аспірації.

*Чи провокують ІПП розвиток печінкової енцефалопатії (ПЕ)?* ІПП значно збільшують ризик ПЕ. ІПП метаболізуються майже виключно у печінці. Основним метаболічним шляхом є деметилування за допомогою CYP2C19 з подальшою сульфатною кон'югацією, до інших метаболічних шляхів належить окиснення за допомогою CYP3A4. Пацієнтам із ЦП та ПЕ рекомендовано застосування ІПП неухильно за клінічною необхідністю із ретельним контролем ознак ПЕ навіть після короткочасного впливу.

*Чи може гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) провокувати кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і яка роль ІПП у цьому випадку* ? Відомо, що асцит може посилити симптоми ГЕРХ, але ряд клінічних випробувань, свідчать, що ІПП (зокрема, застосування Езонекси) не продемонстрували зниження ризику кровотеч, пов’язаних із портальною гіпертензією.

*Чи існує негативний вплив ІПП на антитромбоцитарну дію клопідогрелу?* При одночасному застосуванні декількох препаратів, метаболізм яких відбувається за участю цитохрому Р450, їх ефективність може змінюватися, обговорюється негативний вплив омепразолу та езомепразолу на антитромбоцитарну дію клопідогрелу , в наслідок цього, погіршення прогнозу для пацієнтів, які отримують таку паралельну терапію після гострого інфаркту міокарда або при встановленому коронарному стенті з метою профілактики гастроінтестинальної кровотечі. Вважають, що це явище виникає через конкуренцію між ІПП 1-го покоління та клопідогрелем за один і той же фермент CYP2C19, завдяки якому ці сполуки піддаються метаболізму в печінці з переходом в активну форму. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

*Чи може спостерігатися гіпергастринемія при довготривалій терапії ІПП? Що робити в такому випадку ?* Під час довготривалої терапії ІПП як у дітей, так і у дорослих спостерігалося збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (enterochromaffin-like cells, ECL), яке, можливо, було спричинене підвищенням сироваткового рівня гастрину. Ці результати вважаються клінічно незначущими. Але таким пацієнтам потрібно зробити ЕГДС з біопсією (!): на тлі довготривалого лікування антисекреторними препаратами зростає частота утворення шлункових гландулярних кіст. Такі зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, вони є доброякісні за природою та минають після завершення лікування.

*Чи ІПП збільшують у шлунку кількість бактерій, наявних у гастроінтестинальному тракті в нормі?* Зниження секреції шлункового соку внаслідок застосування будь-якого ІПП збільшує у шлунку кількість бактерій, наявних у гастроінтестинальному тракті в нормі. Лікування ІПП може призводити до підвищення ризику гастроінтестинальної інфекції, що спричинена, наприклад, Salmonella або Campilobacter, і у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також Clostridium difficile. При розладах дефекації слід зробити бактеріальний посів калу на патогенну флору.

*Чи є застереження щодо призначення ІПП при активному ревматоїдному артриті у дорослих, поширеному хронічному псоріазі, особливо у пацієнтів літнього віку та інвалідів, гострому лімфоцитарному лейкозі?* У патогенетичному лікуванні цих захворювань призначається метотрексат. Є повідомлення, що супутнє застосування метотрексату та омепразолу подовжує виведення метотрексату нирками. При супутньому застосуванні ІПП, може виникнути їх взаємодія. При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

Багато пацієнтів приймають ІПП, і дуже важливо розпізнати, коли показання до застосування більше не існують або коли вони неефективно діють на пацієнта. Наприклад, приблизно у 50% пацієнтів, які приймають ІПП для лікування неерозивної ГЕРХ, симптоми не зникають. У цих випадках стає важливим повідомити пацієнту, що збільшення дози ІПП може бути життєздатним варіантом. Для цього потрібно визначитися – це емпірична терапія: призначення ІПП 40 мг за півгодини до сніданку протягом 4-8 тижнів, при належному контролі симптомів – терапія на вимогу у дозі 20 мг, неерозивна рефлюксна хвороба та легка (LA A/B): призначення ІПП 40 мг за півгодини до сніданку протягом 6-8 тижнів, при належному контролі симптомів – терапія на вимогу у дозі 20 мг, важка ерозивна рефлюксна хвороба (LA C/D), стравохід Баррета: 40-80 мг за півгодини до сніданку протягом 8 тижнів, контрольна ВЕГДС для прийняття рішення про подальше ведення пацієнта. Однак, враховуючи кількість потенційних побічних ефектів, пов’язаних із довгостроковим ІПП, на думку Всесвітньої команди охорони здоров’я (Enhancing Healthcare Team Outcomes)   
для покращення результатів доцільно призначати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого можливого періоду та підтримувати адекватний рівень взаєморозуміння з пацієнтами, щоб пристосуватися відповідно до їхніх потреб.

Слід також враховувати композиції та способи доставки ІПП: часто розроблені спеціально для запобігання передчасній активації шлунковою кислотою: nаблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, желатинові капсули, гранули вкриті оболонкою, у вигляді суспензії, розчин для ін’єкцій та інфузій, у поєднанні з бікарбонатом для тимчасової нейтралізації просвітної шлункової кислоти.

*Яке місце ІПП згідно з Маастрихту VI ?*  Маастрихтський консенсус є ключовим документом, що узагальнює основні принципи діагностики та лікування з позицій доказової медицини. Відповідно до оновленого консенсусу, терапією 1-ої лінії для ерадикації H. pylori залишається потрійна комбінація інгібітора протонної помпи (ІПП), амоксициліну та кларитроміцину. Градація 1 відповідає суворій рекомендації і вказує на чітку позицію експертів щодо використання або невикористання сформульованого положення.

Таким чином, застосування ІПП базується на доказах високої якості та передбачає високу впевненість у тому, що переваги застосування положення переважають потенційні ризики.

НІДЕ НЕ ОПУБЛІКОВАНО РАНІШЕ : нехай зберігається в репозитарії НМУ