

Paul Moayyedi, John W. Eikelboom, Jackie Bosch та ін.

Безпека застосування інгібіторів протонної помпи у пацієнтів, які отримують ривароксабан чи аспірин, за результатами масштабного довгострокового рандомізованого дослідження

Інгібітори протонної помпи (ІПП) є однією з широко використовуваних груп лікарських засобів у США, а також найефективнішими при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі [1, 2]. Оскільки ІПП чинять вагомий вплив на зниження секреції соляної кислоти [3], їх рекомендовано застосовувати у лікуванні диспепсії [4], у складі антихелікобактерної терапії [5] та з профілактичною метою у пацієнтів групи високого ризику, які отримують аспірин та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Нещодавно проведене рандомізоване клінічне дослідження показало вплив високих доз ІПП на зменшення проявів дисплазії високого ступеня та розвиток аденокарциноми стравоходу у пацієнтів зі стравоходом Барретта [6].

Оскільки ІПП часто застосовують з метою пригнічення секреції соляної кислоти, важливо бути впевненим у безпеці цих лікарських засобів. Останнім часом постають питання щодо потенційного шкідливого впливу тривалої терапії ІПП. Так, результати обсерваційних досліджень свідчать про наявність асоціації між терапією ІПП та ризиком виникнення пневмонії [11], переломів [12], кишкових інфекцій [13], *Clostridium difficile*-асоційованої діареї [14], цереброваскулярних подій [15], хронічної ниркової недостатності [16], деменції [17] та загальною смертністю [18]. Проте така асоціація може бути наслідком прихованої загальної для обох явищ причини, оскільки пацієнти, що отримують ІПП, вже можуть мати порушення стану здоров'я. Результати нашого попереднього дослідження свідчили про зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які приймали ривароксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на день у комбінації з аспірином [21]. У цьому клінічному дослідженні ми оцінювали ефективність та безпеку застосування ІПП пантопразолу порівняно з плацебо для профілактики ускладнень у пацієнтів, які отримували аспірин та/або ривароксабан.

Дизайн дослідження

Дослідження було проведено у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з оцінювання ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали антикоагулянти (Cardiovascular Outcomes for People Using Anti-coagulation Strategies, COMPASS). Усіх учасників (n=17 598) було випадковим чином розподілено на 3 групи: пацієнти 1-ї групи отримували ривароксабан (у дозі 2,5 мг 2 рази на день) у комбінації з аспірином (100 мг 1 раз на день), 2-ї — ривароксабан (5 мг 2 рази на день), 3-ї — аспірин (100 мг 1 раз на добу). Також усіх пацієнтів було рандомно поділено на 2 групи: учасники 1-ї групи (n=8791) приймали пантопразол у дозі 40 мг на день, 2-ї (n=8807) — плацебо. Через кожні 6 місяців збирали дані щодо розвитку пневмонії, інфекцій, викликаних *C. difficile*, та інших кишкових інфекцій, переломів, атрофії слизової оболонки шлунка, хронічних захворювань нирок, цукрового діабету, хронічного обструктивного захворювання легень, деменції, серцево-судинних захворювань (ССЗ), онкологічних захворювань, госпіталізацій та загальної смертності.

Результати дослідження

Клінічне дослідження тривало з березня 2013 до травня 2016 р. Основною причиною виключення учасників з дослідження була клінічна необхідність прийому ІПП у пацієнтів (згідно з рекомендацією лікарів) на момент рандомізації. Загальна характеристика хворих, яких було виключено із дослідження, збігалася з рандомізованими пацієнтами, за винятком даних щодо анамнезу виразкової хвороби шлунка.

8791 учасник дослідження приймав пантопразол у дозі 40 мг 1 раз на день, а 8807 — плацебо. Середній вік хворих складав 67,6 року, переважали пацієнти чоловічої статі — 13 792 (78%), серед яких 4074 (23%) курили, 872 (5%) приймали НПЗП та 2,6% мали в анамнезі виразкову хворобу шлунка. Також 134 (0,8%) учасники приймали ІПП на початку дослідження та були

рандомізовані в групу прийому пантопразолу або плацебо. Медіана періоду спостереження складала 3,01 року (міжквартильний розмах — 2,49–3,59 року; з інтервалом від 2 днів до 5 років та 1 місяця), загалом становлячи 53 155 пацієнто-років. 1884 (21%) учасники, що приймали пантопразол, і 1975 (22%) пацієнтів, що вживали плацебо, припинили постійний прийом препарату. Медіана часу повної відміни лікарського засобу складала 338 днів (міжквартильний розмах — 109–679 днів). Серед учасників, які продовжили застосування лікарського засобу, 295 (3,63%) пацієнтів групи ІПП приймали лікарські препарати <80% часу порівняно з 288 (3,53%) хворими групи плацебо.

Результати, пов'язані з впливом на розвиток ССЗ та загальну смертність

Між групами плацебо та пантопразолу не було встановлено достовірної різниці щодо впливу препаратів на частоту розвитку інфаркту міокарда, інсульту або коронарної смерті (відношення ризиків — ВР — 1,04; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,93–1,15) при первинному оцінюванні пацієнтів, які отримували ривароксабан/аспірин [21]. При вторинному аналізі даних впливу на серцево-судинну систему у кожному окремому випадку встановлення діагнозу інфаркту міокарда (ВР 0,94; 95% ДІ 0,79–1,12), інсульту (ВР 1,16; 95% ДІ 0,94–1,44) та гострої ішемії кінцівок (ВР 1,13; 95% ДІ 0,73–1,75) також не було отримано статистично значущої різниці між групами пантопразолу та плацебо у пацієнтів, які приймали ривароксабан/аспірин [22]. Частота госпіталізації (ВР 1,04; 95% ДІ 0,99–1,09) та загальна смертність (ВР 1,03; 95% ДІ 0,92–1,15) у групах не відрізнялися.

Інші параметри безпеки прийому ІПП

Було виявлено 864 нових випадки онкологічних захворювань, серед яких 169 були пов'язані з ШКТ. Кількість випадків у групі пантопразолу складала 86, а в групі плацебо — 83. Тобто не було встановлено статистично значущої достовірної різниці між групами пантопразолу та плацебо щодо загального рівня онкологічних захворювань (ВР 0,99; 95% ДІ 0,87–1,13) чи формування первинних вогнищ. Дані щодо розвитку пневмонії, переломів, вперше встановленого цукрового діабету, хронічного захворювання нирок, деменції, хронічного обструктивного захворювання легень, атрофії слизової оболонки шлунка також вірогідно не відрізнялися між групами [8]. Однак було встановлено більшу частоту кишкових інфекцій у групі пантопразолу (відношення шансів — ВШ — 1,33; 95% ДІ 1,01–1,75). Розвиток кишкових інфекцій спостерігали у 301 випадку використання ІПП (95% ДІ 152–9190) протягом медіани спостереження (3 роки). Пацієнтів з деменцією, тяжким хронічним обструктивним захворюванням легень та швидкістю клубочкової фільтрації 15 мл/хв було виключено з дослідження.

Обговорення

Наскільки нам відомо, це найбільше проспективне рандомізоване клінічне дослідження з оцінювання безпеки тривалої терапії ІПП. Порівняно з даними обсерваційних досліджень, у яких відмічали наявність асоціації між терапією ІПП та розвитком пневмонії [25], переломів [26] і цереброваскулярних подій [27], в нашому дослідженні не було виявлено вищевказаних побічних

реакцій прийому пантопразолу, окрім розвитку кишкових інфекцій [13]. Загалом ризик розвитку кишкових інфекцій при прийомі ІПП має біологічне пояснення, оскільки секреція соляної кислоти захищає організм від розвитку інфекцій, зумовлених збудниками, які потрапили у шлунково-кишковий тракт.

Проте існують деякі потенційні обмеження. Попри той факт, що наше дослідження на сьогодні є найбільшим плацебо-контрольованим дослідженням з оцінювання безпеки ІПП, кількість інших побічних реакцій є невеликою. Число випадків інфікувань *C. difficile* та атрофії слизової оболонки шлунка було малим, навіть у такому масштабному клінічному дослідженні. Частота атрофії слизової оболонки шлунка, скоріш за все, була недооцінена, оскільки для її верифікації потрібне проведення гастроскопії та біопсії, що не були виконані у всіх пацієнтів. Кількість випадків атрофії слизової оболонки в обох групах не відрізнялася, однак їх загальна невелика кількість не дає змоги провести загальну оцінку. Атрофія слизової оболонки шлунка є фактором ризику розвитку дефіциту вітаміну В₁₂ та раку шлунка. За даними деяких джерел, ці побічні явища також асоційовані із терапією ІПП. Результати рандомізованих досліджень не підтверджують цього зв'язку, але не можуть зовсім виключити імовірність існування такого слабкого ефекту. У нашому дослідженні також відмічався розвиток діареї, асоційованої з *C. difficile*, але, враховуючи малу кількість учасників, які захворіли, ці результати потрібно інтерпретувати з обережністю.

У результаті аналізу ризику розвитку небажаних серцево-судинних подій не було встановлено достовірної різниці між групами пантопразолу та плацебо.

Завжди існує імовірність, що використання ІПП асоційовано із ще нижчим ризиком побічних реакцій, ніж ті, які наводяться у сучасних обсерваційних дослідженнях. Таку вірогідність неможливо заперечити напевно, незважаючи на те, наскільки велика група пацієнтів візьме участь у дослідженні. Дані нашого дослідження свідчать на користь безпеки використання ІПП, оскільки ВР і ВШ щодо пневмонії [23], переломів [26], кардіоваскулярних захворювань [27], хронічних захворювань нирок [16], деменції [17] і загальної смертності [18] були менші за найнижче значення 95% ДІ показників, які було отримано в обсерваційних дослідженнях. За деякими даними, побічні реакції на терапію ІПП можуть спостерігатися тільки через 5 років такого лікування [36]. У нашому дослідженні середній час спостереження становив 3 роки, а кількість осіб, яких спостерігали протягом 5 років, була незначною. Проте щодо кожної побічної реакції, які ми вивчали, існують результати дослідження, що вказують на їх виникнення протягом року від початку терапії [17, 18, 23, 26, 27, 37], і майже всі пацієнти у дослідженні COMPASS пройшли цей проміжок часу.

Висновки

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про безпеку терапії ІПП пантопразолом протягом медіани 3 років. Як і інші лікарські засоби, ІПП слід призначати у випадку, коли перевага від застосування препарату перевищує ризики. Також використання пантопразолу потрібно розглядати у кожному конкретному випадку з урахуванням рекомендованої дози та тривалості лікування [38]. Таким чином, результати цього клінічного дослідження свідчать, що обмеження щодо призначення тривалої терапії ІПП у зв'язку з побоюваннями розвитку побічних реакцій унаслідок тривалого прийому ІПП не є виправданими.

Moayyedi P. et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157: 682–691.

Переклала з англ. **Ірина Неміш**

UA/ (PPIF)/0620/0023



КОНТРОЛОК®



antoprazole

Надійний контроль кислотності*

Торгова назва: Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Пантопразол. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: рефлюкс-езофагіт. Дорослі: ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Таблетки 20 мг: Дорослі та діти віком від 12 років: симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. Дорослі: профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу. Порошок для розчину для ін'єкцій: Дорослі: Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. Діти: порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки дані щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової категорії обмежені. Контролок® 40 мг показаний дітям віком від 12 років для лікування рефлюкс-езофагіту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних помп парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбоз/флебіт у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

* Кислотність шлункового соку.



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua