DOI: http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-56
УДК 615.243.4

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

Інгібітори протонної помпи: що треба знати кардіологу

М. М. Долженко,
І. В. Давидова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Важливе місце в структурі серцево-судинних патологій посідають тромбоемболічні захворювання. Найефективнішими превентивними препаратами у таких хворих визнано антикоагулянти і антиагреганти, які дають змогу знизити ризик як первинних, так і вторинних тромбоемболічних ускладнень. Однак їх недоліком є високий потенціал серйозних побічних ефектів, насамперед з боку шлунково-кишкового тракту. Тому таким пацієнтам для профілактики стресових виразок і кровотеч антитромбоцитарні препарати, тромболізис та гепаринотерапію проводять обов'язково з використанням інгібіторів протонної помпи. Наведено дані доказової медицини щодо одного з інгібіторів протонної помпи — препарату «Езолонг», який містить езомепразол (брендовий генерик компанії Organosyn). Цей лікарський засіб з технологією негайного вивільнення є сучасною формою з поліпшеними властивостями і більш тривалим та передбачуваним ефектом. Окрім високої протекторної ефективності препарат «Езолонг» вирізняється доброю переносимістю, що пояснюється особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики препарату. За сукупністю клінічних ефектів і профілем безпечності він є препаратом вибору для хворих із серцево-судинними захворюваннями. «Езолонг» має різні лікарські форми. Наявність ін'єкційної форми дає змогу досягти ще швидшого надходження діючої речовини в організм, що важливо при терапії гострих патологій, а також за неможливості перорального застосування препарату. У формі капсул «Езолонг» забезпечує зручність прийому, точність дозування, високу прихильність до терапії пацієнтів, які отримують лікування амбулаторно.

Ключові слова:
серцево-судинні захворювання, кислотозалежні патології, інгібітори протонної помпи, езомепразол.

У світі спостерігається зростання частоти серцево-судинних патологій, важливе місце в структурі яких посідають тромбоемболічні захворювання. Результати численних міжнародних досліджень свідчать про необхідність профілактики тромбозів та емболії у пацієнтів з групи високого ризику [14]. Найефективнішими превентивними препаратами визнано антикоагулянти і антиагреганти, які дають змогу знизити ризик як первинних, так і вторинних тромбоемболічних ускладнень, а також частоту інвалідизації та смертності [14].

Незважаючи на те, що антикоагулянти і антиагреганти приводять до істотного та дуже бажаного поліпшення життя пацієнтів (особливо при подвійній антиагрегантній терапії), вони мають важливий недолік — великий потенціал серйозних побічних ефектів, насамперед з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Так, за даними дослідження CURE (2001), у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST при одночасному призначенні ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю ризик кардіоваскулярної смерті знизився на 20 %, але ризик сильних (але нефатальних) кровотеч збільшився на 34 %, незначних кровотеч — на 78 % [14].

Які чинники ризику шлунково-кишкових кровотеч?

Основними чинниками ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч є похилий вік, наявність в анамнезі виразкової хвороби або виразкової

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Долженко Марина Миколаївна

д. мед. н., проф.,
зав. кафедри кардіології

E-mail: marynadolzhenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
5 березня 2021 р.

кровотечі, тютюнопаління. Ризик побічних явищ (утворення виразок і виникнення кровотеч) істотно зростає при одночасному призначенні низки інших лікарських засобів, насамперед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Це пояснюється як природним шкідливим для пацієнта потенціалом препаратів, так і зростанням частоти виникнення небажаних і потенційно небезпечних лікарських взаємодій. Так, наявність виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі підвищує ризик у 2,5—4,0 рази, вік понад 65 років — у 2,0—3,5 разу, одночасний прийом декількох антикоагулянтів — у 3 рази, кортикостероїдів — у 2 рази, висока доза НПЗП/декілька НПЗП/низька доза ацетилсаліцилової кислоти + НПЗП — у 2—4 рази [12].

У кожному випадку лікар має зіставити користь і ризик від призначеної антикоагулянтної, антиагрегантної терапії та докласти всіх зусиль для зниження ризику побічних дій. Тому пацієнтам з виразковим анамнезом при гострих і тяжких соматичних станах та інтенсивній терапії для профілактики стресових виразок антитромбоцитарні препарати, тромболізис, гепаринотерапію слід обов'язково призначати разом з прийомом інгібіторів протонної помпи (ІПП) [6].

Незважаючи на те, що ІПП упровадили в клінічну практику близько 30 років тому, ці препарати досі є одними з найвживаніших лікарських засобів у клініці внутрішньої медицини. Цей клас препаратів володіє найпотужнішим ефектом серед антисекреторних середників і перевершує за силою дії групу антагоністів H_2-гістамінових рецепторів. Крім того, як за кількістю споживачів, так і за загальною вартістю ІПП посідають перше місце серед 5 найпоширеніших препаратів. Їх постійно або епізодично приймають близько 5 % дорослого населення. Тому ІПП відносять до препаратів, які часто призначають не лише в гастроентерології, а й в кардіології. З огляду на високу доведену ефективність та безпечність деякі ІПП віднесено до групи безрецептурних препаратів [3, 15].

Класифікація інгібіторів протонної помпи

Нині лікарям та пацієнтам доступні 6 ІПП: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, езомепразол і декслансопразол. Вони значно відрізняються за низкою фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів: швидкістю настання і тривалістю антисекреторної дії, pH-селективністю, кратністю прийому та іншими характеристиками [15].

Класичні ІПП умовно поділяють на препарати I і II покоління. До ІПП I покоління відносять омепразол та лансопразол, до препаратів II покоління — пантопразол і рабепразол [6].

Відносним недоліком препаратів I покоління є залежність їх ефективності від генетичного поліморфізму печінкового ізоферменту CYP2C19, відповідального за їх метаболізм, а також певний ризик небажаних лікарських взаємодій при одночасному застосуванні з іншими препаратами, які також метаболізуються CYP2C19, — антиконвульсантами, седативними препаратами і міорелаксантами (фенітоїн, мефенітоїн, діазепам, флунітразепам, фенобарбітал, гексобарбітал, мефобарбітал і карисопродол). До важливіших субстратів CYP2C19 належать також антидепресанти (циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін, венлафаксин, іміпрамін, кломіпрамін, триміпрамін, амітриптилін, нортриптилін і моклобемід) та деякі інші препарати, які часто вживають (наприклад, пропранолол, варфарин і клопідогрель) [4].

З огляду на зазначені недоліки ІПП I покоління, в середині 1990-х років у Німеччині та Бельгії були синтезовані ІПП II покоління (відповідно пантопразол і рабепразол), які меншою мірою залежали від генетичного поліморфізму CYP2C19, володіли вираженішим антисекреторним ефектом, спричиняли меншу кількість лікарських взаємодій і були безпечнішими [1].

У 2001 р. було створено езомепразол — перший моноізомер ІПП, лівообертальний стереоізомер омепразолу, який, як і всі аналогічні похідні, характеризується вищою біологічною активністю. Синтез, вивчення особливостей метаболізму, клінічної ефективності та безпечності езомепразолу — першого оптичного стереоізомера серед ІПП, а також його вихід на фармацевтичний ринок ознаменували новий етап у лікуванні кислотозалежних патологій. За технологію створення езомепразолу в 2000 р. було присуджено Нобелівську премію з хімії.

Як відбувається метаболізм інгібіторів протонної помпи?

Усі ІПП піддаються значній біотрансформації в печінці за участю системи CYP 450, яка містить близько 250 видів P450, залучені не лише в метаболізм лікарських препаратів, а й у синтез стероїдів, перетворення гемоглобіну на білірубін, а також виконують інші функції [9].

Із групи ізоферментів CYP-системи в метаболізмі ІПП (крім рабепразолу) беруть участь переважно (у > 80 % випадків) 2C19 і CYP3A4. Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участю ферментної системи CYP2C19, тому вони можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів, який відбувається цим же шляхом.

Чи має езомепразол переваги над іншими інгібіторами протонної помпи?

Установлено, що езомепразол демонструє вищу метаболічну стійкість з більшою біодоступністю, оскільки він чинить інгібувальну дію на CYP2C19. Після впливу ізоферменту CYP2C19 менша кількість S-ізомеру піддається кліренсу. Підвищення плазмової концентрації езомепразолу забезпечує ефективніший контроль секреції шлункового соку порівняно з прийомом інших ІПП у стандартних дозах незалежно від генотипу CYP2C19. Припускають, що езомепразол перетворює фенотип «швидкого» метаболізатора на фенотип «повільного» (більшість пацієнтів належать до групи «швидких» метаболізаторів) [7].

Слід ураховувати, що у великій кількості випадків хворі на серцево-судинні захворювання мають поліорганну патологію і приймають велику кількість часто життєво важливих препаратів. Це значно збільшує потенціал їх взаємодій, що є поширеною причиною невдалого лікування і побічних реакцій препарату. Потенційний ризик небажаної лікарської взаємодії при одночасному прийомі двох препаратів становить 6 %, при прийомі п'яти лікарських засобів — 50 %, при прийомі восьми препаратів — 100 %.

При одночасному застосуванні ІПП і низки лікарських засобів відзначено підвищення концентрації препаратів у плазмі крові та зниження їх виведення, що може спричинити симптоми токсичної дії медикаментозних засобів, з якими взаємодіє ІПП. При поєднаному застосуванні може знизитися абсорбція препарату, з яким взаємодіє ІПП. У деяких випадках одночасний прийом може призвести до підвищення концентрації ІПП та виникнення побічних ефектів або передозування ІПП [2].

Часто в клінічній практиці трапляється поліпрагмазія, однак її небезпека практичними лікарями недооцінюється. Поліпрагмазія, безумовно, необхідна, якщо у хворого із серцево-судинною патологією є декілька серйозних захворювань. Багато з цих станів зазвичай потребують тривалого лікування, що підвищує ризик виникнення клінічно значущих лікарських взаємодій, особливо у літніх пацієнтів, які приймають одночасно з ІПП інші лікарські засоби.

Які відомі механізми взаємодії препаратів?

Існують два основні механізми взаємодії препаратів. Перший являє собою фармакокінетичну взаємодію, при якій один препарат може змінювати концентрацію іншого препарату в крові або в місці дії. Найчастіше такі взаємодії препаратів відбуваються в результаті конкурентного гальмування ферментів, відповідальних за метаболізм препарату, тобто коли спільно застосовуються два субстрати, які метаболізуються одним ферментом, наприклад, будь-яким ізоферментом цитохрому P450. Метаболізм препарату зі зниженою афінністю до цього ізоферменту буде значно уповільнений, що призведе до зниження його виведення і підвищення рівня в крові, якщо доза препарату не буде зменшена. У разі використання засобів, котрі мають вузьке терапевтичне вікно та метаболізуються такими поліморфними ізоферментами, як CYP2C19, 2D6 або 1A2, їх генетично зумовлена знижена активність у «повільних» і «проміжних» метаболізаторів може спричинити підвищення рівня препарату в крові, екстремальну зміну картини крові та неконтрольований фармакологічний вплив. Цей механізм добре вивчено і завжди враховується під час розробки нових лікарських засобів. Зокрема багато фармацевтичних компаній вкрай неохоче розробляють речовини, які розщеплюються за допомогою ізоферменту CYP2D6, що спричиняє розпад великої кількості високоефективних фармакологічних субстанцій у різних органах [13].

Другий механізм взаємодії препаратів полягає у фармакодинамічній взаємодії. При цьому жоден препарат не впливає на концентрацію іншого, але їх фармакологічна дія або взаємно посилюється, або зменшується. Ця взаємодія менш поширена, ніж фармакокінетична, але клінічно може бути дуже серйозною [13].

Небажана медикаментозна взаємодія

Клінічною ілюстрацією значення лікарської взаємодії може бути дискусія про ІПП і клопідогрель.

У кількох нещодавніх дослідженнях повідомлено про збільшення кардіоваскулярної захворюваності та смертності серед пацієнтів, які одночасно приймають клопідогрель та ІПП. Як відомо, клопідогрель призначають після гострого інфаркту міокарда або встановлення коронарного стенту, при цьому дуже часто для профілактики гастроінтестинальної кровотечі призначають ІПП. Клопідогрель, як і ІПП, метаболізується в печінці за участю ізоферменту CYP2C19 (CYP3A4) до активної форми [16]. Ця взаємодія можлива, тому що ІПП є інгібіторами ферментів CYP2C19 і CYP3A4. Клопідогрель є неактивними проліками, які для перетворення на активну форму частково залежать від CYP2C19. Інгібування CYP2C19 ІПП, блокуючи активацію клопідогрелю, може знизити його ефекти.

Під час клінічних досліджень отримано суперечливі дані про клінічні наслідки фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії, зокрема серйозні серцево-судинні явища [11, 17].

Більшість досліджень негативних ефектів ІПП на антитромбоцитарну дію клопідогрелю стосуються ІПП I покоління (омепразолу і лансопразолу).

У низці досліджень (зокрема у проспективних рандомізованих клінічних дослідженнях TRITON-TIMI, PLATO, CURRENT-OASIS-7, CREDO) наявність негативних ефектів не підтверджено. Так, у подвійному сліпому клінічному дослідженні з подвійною імітацією фази III «Клопідогрель і оптимізація клінічних подій з боку шлунково-кишкового тракту» (Clopidrogel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT)) пацієнти з коронарними порушеннями отримували подвійну антитромбоцитарну терапію комбінацією ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю. Учасники дослідження були рандомізовані в групу прийому ІПП (омепразол у дозі 20 мг) або плацебо. Обстежено 3863 пацієнти, з них 3627 залучено в дослідження із середнім терміном спостереження 133 дні. У цих пацієнтів зафіксовано 136 кардіоваскулярних (у групі омепразолу — 69, у групі плацебо — 67; $p > 0,05$) і 105 гастроінтестинальних (відповідно 38 та 67; $p = 0,007$) подій. Отримані дані засвідчили, що застосування ІПП у поєднанні з клопідогрелем знижувало ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі порівняно з комбінацією клопідогрелю та плацебо і не спричиняло підвищення ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи. Таким чином, дослідження COGENT не підтвердило гіпотези про те, що ІПП впливає на антитромбоцитарну активність клопідогрелю [16].

Рекомендації міжнародних співтовариств

З огляду на суперечливість наявних даних, Американський коледж кардіології, Американська кардіологічна асоціація і Американський коледж гастроентерології опублікували заяву щодо спільного застосування ІПП та клопідогрелю. Суть цієї заяви полягає в тому, що, оскільки лікарські взаємодії між ІПП і клопідогрелем не вивчено на великій кількості пацієнтів та не отримано переконливих доказів того, що застосування ІПП знижує здатність клопідогрелю запобігати коронарним синдромам, пацієнти, які отримують ці препарати, не мають змінювати медикаментозного режиму доти, доки це не порекомендує їх лікуючий лікар. Пацієнти з кислотозалежними патологіями і високим ризиком розвитку НПЗП-гастропатій за потреби прийому НПЗП або малих доз ацетилсаліцилової кислоти, як і раніше, мають обов'язково приймати ІПП [8].

Крім того, Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) зазначило, що «FDA нагадує громадськості про постійне попередження про неможливість одночасного застосування препарату «Plavix®» (клопідогрель) і омепразолу, оскільки такий комбінований прийом може спричинити значне зниження рівня активних метаболітів клопідогрелю та його антитромбоцитарної активності». Ця рекомендація стосується лише **омепразолу**, а не всіх ІПП. Таким чином, препарати одного класу, забезпечуючи схожі ефекти, можуть сильно відрізнятися за лікарськими взаємодіями, що важливо враховувати при їх призначенні.

На які ще препарати, крім клопідогреля, слід звернути увагу при одночасному призначенні інгібіторів протонної помпи хворим кардіологічного профілю?

Пацієнти, які приймають ІПП, мають ризик зниження біологічної засвоюваності дигоксину — основного серцевого глікозиду для лікування серцевої недостатності та фібриляції передсердь. Така взаємодія препаратів є прикладом того, коли один препарат блокує всмоктування іншого, що призводить до зниження рівня препарату в крові. Це відбувається через те, що зазначені препарати потребують кислого середовища для всмоктування [5].

Інгібітори протонної помпи можуть змінювати метаболізм інших препаратів шляхом індукції або інгібування ізоферментів цитохромної системи CYP 450, таких як CYP2C19, 2D6 і 1A2, які здійснюють печінковий окисний метаболізм багатьох лікарських засобів. Це особливо важливо враховувати у пацієнтів, які одночасно з ІПП приймають препарати з вузьким терапевтичним вікном, такі як діазепам, фенітоїн і варфарин. Феномен поліморфізму зазначених ферментів P450 має принаймні два клінічно значущих ефекти [7]. По-перше, він може бути причиною генетично зумовленої індивідуальної варіабельності фармакологічного ефекту деяких препаратів, які взаємодіють із зазначеними ферментами. По-друге, якщо два препарати або більше метаболізуються одним із цих ферментів, то це неминуче призведе до їх взаємодії і, можливо, до взаємного антагонізму, що може спричинити підвищення концентрації препарату в сироватці крові, збільшити період його напіврозпаду і в гіршому випадку — призвести до побічних токсичних явищ.

Найважливіші питання щодо інгібіторів протонної помпи

З огляду на розмаїття ІПП і те, що в Україні є як брендові препарати, так і багато генериків шести основних ІПП, практикуючі лікарі часто стикаються з проблемою їх вибору, при цьому нерідко виникають важливі в клінічному відношенні питання: який ІПП володіє найбільш

сильним і передбачуваним кислотознижувальним ефектом? Який ІПП є найбезпечнішим? Якщо кардіологічний хворий приймає інші лікарські засоби (наприклад, антитромбоцитарні препарати), то який ІПП має перевагу щодо лікарських взаємодій? Окрім можливих групових ефектів ІПП, слід ураховувати характер взаємодії кожної сполуки. Тому на підставі результатів численних досліджень рекомендовано як препарати вибору розглянути моноізомери (наприклад, **езомепразол**), оскільки у них нижчий ризик небезпечних медикаментозних взаємодій, або альтернативні засоби з інших груп.

Клінічні переваги езомепразолу

Порівняно з попередниками езомепразол характеризується поліпшеними властивостями: після прийому всередину він швидше і краще засвоюється, виділяє більшу кількість активної речовини, яка блокує вироблення кислоти, діє триваліше, при нетривалому застосуванні практично не спричиняє жодних значних побічних ефектів. На відміну від інших препаратів цього класу при використанні езомепразолу кислотознижувальний ефект передбачуваніший і триваліший. Це пояснюється тим, що езомепразол перетворює фенотип швидкого метаболізатора на фенотип повільного, тому контроль кислотності шлунка при прийомі езомепразолу передбачуваніший, виражений і стабільний [7].

З огляду на низку переваг препарату більшість гастроентерологів у світі розглядають езомепразол як найефективніший кислотознижувальний препарат.

Яка доказова база у езомепразолу?

Переваги езомепразолу в лікуванні різних кислотозалежних захворювань порівняно з іншими ІПП підтверджені у низці клінічних досліджень. Так, показано, що езомепразол у дозі 40 мг/добу ефективніший щодо підтримки внутрішньошлункового pH ≥ 4 (рівень, необхідний для контролю симптомів гастроезофагеальної хвороби (ГЕРХ) і загоєння езофагітів) порівняно з іншими ІПП, котрі призначають у стандартних дозах.

У кількох клінічних випробуваннях проводили порівняння езомепразолу з іншими ІПП для зняття симптомів ГЕРХ. Загалом у ці дослідження було залучено 13 797 пацієнтів з ерозивною ГЕРХ. Контрольні ендоскопічні дослідження проводили на 4-му і 8-му тижні лікування. У 5 із 8 досліджень показано, що одноразовий прийом езомепразолу сприяв вищій частоті загоєння ерозивного езофагіту порівняно з одноразовим прийомом омепразолу, лансопразолу і пантопразолу. В одному з досліджень установлено, що частота загоєння у пацієнтів з вихідним помірним або тяжким ерозивним езофагітом (ступінь C або D за Лос-Анджелеською класифікацією) при використанні езомепразолу була значно більшою, ніж при застосуванні омепразолу на 4-му і 8-му тижні, але статистично значуща різниця була відсутня у пацієнтів з легким (ступінь A чи B за Лос-Анджелеською класифікацією) ерозивним езофагітом [7].

Крім того, езомепразолу, як і іншим ІПП, притаманна антихелікобактерна активність, тому він входить у всі схеми ерадикаційного лікування інфекції *H. pylori*. Одночасне застосування езомепразолу та основного антихелікобактерного антибіотика кларитроміцину підвищує концентрацію езомепразолу в плазмі крові та подовжує його дію, що посилює кислотознижувальний ефект, сприяє вираженішому і тривалішому підйому інтрагастрального pH, що збільшує антихелікобактерну ефективність кларитроміцину. Метааналіз 35 досліджень [19] показав, що використання схем ерадикаційної терапії з езомепразолом асоціюється з більшою частотою ерадикації, ніж схеми з ІПП I покоління.

Оскільки езомепразол має поліпшений порівняно з омепразолом метаболічний профіль і менше взаємодіє з CYP2C19, його взаємодія з клопідогрелем менш вірогідна. У дослідженні J. M. Siller-Matula і співавт. [20] показано, що одночасний прийом пантопразолу або езомепразолу з клопідогрелем не спричиняв порушень відповіді на терапію клопідогрелем у дозі 75 мг/добу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, яким було проведено перкутанне коронарне втручання. Не було відмінностей за рівнем агрегації тромбоцитів з/без одночасного застосування ІПП і між езомепразолом та пантопразолом [17].

На що слід звернути особливу увагу?

Хворі кардіологічного профілю часто потребують довічного медикаментозного лікування, особливо літні пацієнти та хворі із супутніми захворюваннями. Тому слід ураховувати можливі наслідки лікарської взаємодії при комбінованому застосуванні препаратів. Необхідно пам'ятати, що використання езомепразолу в комбінації з діазепамом, циталопрамом, іміпраміном, кломіпраміном, фенітоїном та іншими субстратами CYP2C19 може призвести до підвищення їх концентрації в плазмі та потребуватиме зниження дози. Це важливо враховувати при призначенні езомепразолу для лікування «за потребою». При спільному прийомі 30 мг езомепразолу та діазепаму на 45 % знижується кліренс діазепаму — субстрату CYP2C19. У плазмі хворих на епілепсію мінімальні концентрації фенітоїну підвищуються

на 13 % при його поєднанні із 40 мг езомепразолу. У зв'язку з цим рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну в плазмі крові на початку лікування езомепразолом і при його відміні [18].

При застосуванні цизаприду в комбінації з езомепразолом подальшого подовження інтервалу QTc, що відзначається при прийомі одного цизаприду, не спостерігали. У клінічному дослідженні додаткове призначення 40 мг езомепразолу пацієнтам, які отримували варфарин, не змінювало часу коагуляції. Однак у післяреєстраційному спостереженні отримано кілька окремих повідомлень про клінічно значущі випадки підвищення міжнародного нормалізованого відношення при одночасному застосуванні зазначених препаратів. При призначенні та після завершення одночасної терапії езомепразолом і варфарином (або іншими похідними кумарину) рекомендовано проводити моніторинг [21].

Чи мають інгібітори протонної помпи побічні реакції та як їм запобігти?

Інгібітори протонної помпи рідко спричиняють побічні ефекти, зазвичай можливі небажані реакції, незначно виражені, які мають зворотній характер.

Незважаючи на те, що ІПП у цілому є безпечними препаратами, в деяких випадках (НПЗП-гастропатія, ризик лікарських взаємодій при лікуванні коморбідних патологій, прийом клопідогрелю, літні пацієнти) мінімізація дози і тривалості прийому ІПП відповідно до клінічної ситуації та ретельна оцінка показників життєво важливих функцій організму дають змогу уникнути небажаних явищ [22].

Отже, в певних клінічних ситуаціях деякі ІПП мають суттєві переваги і мають застосовуватися в першу чергу. Тому призначення ІПП слід проводити диференційовано залежно від сили їх кислотознижувального ефекту, особливостей метаболізму, показань, які переважають, і безпечності. У випадку, коли необхідно досягти швидкого і сильного кислотознижувального ефекту (при ГЕРХ, пептичних виразках, ерадикації інфекції *H. pylori*), перевагу слід віддавати найсильнішому ІПП — езомепразолу.

В Україні одним з відомих препаратів, які містять езомепразол і вигідно відрізняються фармакоекономічним профілем і високою безпечністю від інших ІПП, є «Езолонг» (брендовий генерик компанії Organosyn).

«Езолонг» — це лікарський засіб з технологією негайного вивільнення, котрий, крім високоякісного езомепразолу (20 або 40 мг), містить активний компонент — натрію гідрокарбонат (1080 мг), який володіє антацидними властивостями. Таке вдале поєднання дає змогу ефективно знижувати не лише секрецію нових хлороводородних молекул, а й вміст тих, які утворилися та містяться в травному тракті. Швидкої дії «Езолонгу» сприяє особлива лікарська форма, котра забезпечує негайне вивільнення активних речовин препарату в ШКТ [7].

Для гнучкішої терапії в різних ситуаціях «Езолонг» має різні лікарські форми. Так, наявність ін'єкційної форми дає змогу досягти швидкого надходження діючої речовини в організм, що важливо при терапії гострих патологій, а також за неможливості перорального застосування препарату. У формі капсул «Езолонг» забезпечує зручність прийому препарату, точність дозування, високу прихильність до терапії пацієнтів, які отримують лікування амбулаторно.

Разом з високою протекторною ефективністю «Езолонг» вирізняється доброю переносністю, що пояснюється особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики препарату.

Отже, за сукупністю клінічних ефектів і профілем безпечності препаратом вибору для хворих із серцево-судинними захворюваннями слід вважати езомепразол («Езолонг») — сучасну форму ІПП з поліпшеними властивостями.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Органосін Лтд».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М. М. Долженко; збір та обробка матеріалу, написання тексту, редагування — М. М. Долженко, І. В. Давидова

Список літератури

1. Бордин Д. С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ // Клиническая фармакология. — 2010. — № 2. — С. 53—58.
2. Захарова Н. В. Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы // Лечащий врач. — 2014. — № 8. — С. 21—26.
3. Кляритская И. Л., Балабанцева А. П., Кривой В. В. Сравнительная эффективность различных ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обзор // Кримський терапевтичний журнал. — 2010. — № 1. — С. 19—22.
4. Лапина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2009. — № 4. — С. 29—35.
5. Редькин Р. Г., Орловецкая Н. Ф., Данькевич О. С. Ингибиторы протонной помпы: «неприятные неожиданности», к которым мы готовы // Одеський медичний журнал. — 2018. — № 5 (169). — С. 23—27. ISSN 2226-2008 Ел. джерело. 2018 р.

6. Самсонов А. А. Ингибиторы протонной помпы — препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 10—15.
7. Ткач С. М. Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологии // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 1 (81). — С. 44—52.
8. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // JACC. — 2016. — Vol. 68, N 10.
9. Bell N., Burget D., Howden C. W., Wilkinson J., Hunt R. H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. — 1992. — Vol. 51 (1). — P. 59—67.
10. Frere B. et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. // Am. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 101 (8). — P. 1088—1093.
11. Furuta T., Iwaki T., Umemura K. [13C]-Pantoprazole breath test as a predictor of the anti-platelet function of clopidogrel // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 66. — P. 457—463
12. Juurlink D. et al. A population–based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // CMAJ. — 2009. — Vol. 180 (7). — P. 713—718.
13. Kofler S., Wolf C., Shvets N. et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients // J. Heart Lung Transpl. — 2011. — Vol. 30 (5). — P. 565—571.
14. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D. et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry // European Journal of Preventive Cardiology. — 2019. — Vol. 26, N 8. — P. 824—835. doi: 10.1177/2047487318825350.
15. Li X., Andersson T., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities // Drug Metab Dispos. — 2004. — Vol. 32 (8). — P. 821—827.
16. Loren L., Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 34—41.
17. Shuldiner A. Assosiation of cytochrome P450 CYP2C19 genotype with antiplatelaet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // JAMA. — 2009. — Vol. 302. — P. 849—857.
18. Tarnawsk T. Clopidogrel and proton pump inhibitors — where do we stand in 2012? // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — P. 2161—2171.
19. McNicholl A. G., Linares P. M., Nyssen O. P., Calvet X., Gisbert J. P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 36 (5). — P. 414—425.
20. Siller-Matula J. M., Schwameis M., Blann A., Mannhalter C., Jilma B. Thrombin as a multi-functional enzyme: Focus on in vitro and in vivo effects // Thromb Haemost. — 2011. — Vol. 106. — P. 1020—1033.
21. Tazaki J. Prediction of clopidogrel low responders by rapid CYP2C19 activity test. // J. Atheroscler Tromb. — 2011. — Vol. 18. — P. 156—165.
22. Wedemeyer R., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. — 2014. — 37 (4). — P. 201—211. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.

М. Н. Долженко, И. В. Давыдова

Национальный университет охраны здоровья имени П. Л. Шупика, Киев

Ингибиторы протонной помпы: что нужно знать кардиологу

Важное место в структуре сердечно-сосудистых патологий занимают тромбоэмболические заболевания. Наиболее эффективными превентивными препаратами у таких больных признаны антикоагулянты и антиагреганты, которые позволяют снизить риск как первичных, так и вторичных тромбоэмболических осложнений. Однако их недостатком является высокий потенциал серьезных побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому таким пациентам для профилактики стрессовых язв и кровотечений антитромбоцитарные препараты, тромболизис и гепаринотерапию проводят обязательно с использованием ингибиторов протонной помпы. Приведены данные доказательной медицины об одном из ингибиторов протонной помпы — препарате «Эзолонг», который содержит эзомепразол (брендовый генерик компании «Organosyn»). Этот препарат с технологией немедленного высвобождения является современной формой с улучшенными свойствами и более длительным и предсказуемым эффектом. Кроме высокой протекторной эффективности препарат «Эзолонг» отличается хорошей переносимостью, что объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики препарата. По совокупности клинических эффектов и профилю безопасности он является препаратом выбора для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. «Эзолонг» имеет разные лекарственные формы. Наличие инъекционной формы позволяет достичь быстрого поступления действующего вещества в организм, что важно при терапии острых патологий, а также при невозможности перорального применения препарата. В форме капсул «Эзолонг» обеспечивает удобство приема препарата, точность дозирования, высокую приверженность к терапии пациентов, получающих лечение амбулаторно.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кислотозависимые патологии, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

M. M. Dolzhenko, I. V. Davydova

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Proton pump inhibitors: important information for cardiologists

Thromboembolic disorders occupy an important place in the structure of cardiovascular pathologies. Anticoagulants and antiplatelet agents proved to be the most efficient preventive medications for this group of patients, they enable reduction of the risk for both primary and secondary thromboembolic complications. However, their main shortcoming is the high potential of serious adverse events, basically related to gastrointestinal tract. That's why, to prevent stress ulcers and bleedings in these patients, administration of antiplatelet agents, thrombolysis and heparin therapy is obligatory combined with the proton pump inhibitors. The authors presented data of evidence-based medicine regarding one of the proton pump inhibitors, *Ezolong*, that contains esomeprazole (branded generic of *Organosyn* company). This combined medication is a modern formulation with the improved properties and more prolonged and predictable effect. Apart from its high protective efficacy, *Ezolong* is well tolerated, which is explained by the peculiarities of its pharmacodynamics and pharmacokinetics. Based on the complex of its clinical effects and safety profile, it is the drug of choice for patients with cardiovascular diseases. *Ezolong* is marketed in various formulations. Availability of its injectable formulation allows to achieve a quick intake of the active substance into the body, which is important for the therapy of acute pathologies and in case of impossibility of oral administration of the drug. Capsulated *Ezolong* provides easy administration, dosing accuracy, high adherence to the therapy of patients receiving outpatient treatment.

Key words: cardiovascular diseases, acid-dependent pathologies, proton pump inhibitors, esomeprazole.