

УДК 616.61: 616-08-06

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

*І. А. Палієнко, О. М. Кармазіна, О. В. Карпенко,
О.А. Бичков*

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
Київ

Резюме: В огляді літератури показано істотне підвищення частоти гострого пошкодження нирок, гострого інтерстиціального нефриту, хронічної хвороби нирок, її кінцевої стадії у хворих, які застосовують інгібітори протонної помпи. Наведено схеми лікування індукованого інгібіторами протонної помпи гострого інтерстиціального нефриту. Показано можливість виникнення гіпомагніємії, гіпокаліємії у нефрологічних хворих під впливом інгібіторів протонної помпи, істотне підвищення частоти пневмоній у цієї групи хворих.

Ключові слова: інгібітори протонної помпи, гострий інтерстиціальний нефрит, хронічна хвороба нирок.

Інгібітори протонної помпи (ІПП) на сьогоднішній день є одними з найбільш вживаних медикаментів в клініці внутрішньої медицини. Перший препарат цього класу - омепразол - був синтезований в кінці 70-х років минулого століття. У 1988 р на Всесвітньому конгресі гастроентерологів в Римі він вперше був рекомендований для широкого застосування як новий стандарт лікування кислотозалежної патології.

В даний час ІПП стоять на одному з перших місць серед 5 найбільш поширених препаратів як за кількістю споживачів, так і за загальною вартістю споживання. Серед дорослого населення США 7,8% використовує рецепт на ІПП протягом останніх 30 днів. В Україні 8 осіб з 1000 отримують денну дозу ІПП кожен день

впродовж року. Станом на кінець 2013 р. ІПП за цим показником можна розташувати в убуваючому ряду наступним чином: омепразол (6,33) > пантопразол (1,2) > рабепразол (0,42) > лансопразол (0,12) > езомепразол (0,021)[1]. Річний обсяг їх продажів ІПП перевищує 10 мільярдів доларів США.

Згідно з US FDA показами для призначення ІПП є пептична виразкова хвороба, ерозивний езофагіт, гастро-езофагальний рефлюкс, синдром Золінгера-Елісона, в складі комплексної терапії по ерадикації *Helicobacter pylori*, профілактика стресових виразок у хворих в критичних станах. Відповідно до рекомендацій National Institute for Health and Clinical Excellence та American College of Gastroenterology додатковими показами до застосування ІПП є стравохідна пептична стриктура, стравохід Барета, муковісцидоз, персистуюча диспепсія невідомої етіології (короткий курс до виявлення причини), медикаментозна профілактика НПЗП-гастропатії за наявності 2 і більше факторів ризику: вік ≥ 65 років, пептична виразка чи кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в анамнезі, високі дози НПЗП чи одночасне застосування НПЗП з антикоагулянтами, антиагрегантами або глюкокортикоїдами [2, 3].

Проведені в США та Сингапурі дослідження показали, що відповідають стандартам надання медичної допомоги відповідно 39% і 46% лікарських призначень ІПП [4, 5]. Оскільки ці препарати є безрецептурними реальна картина доцільних їх застосувань при самостійному прийомі хворими залишається невідомою.

K^+ , H^+ -АТФази (H^+ , K^+ -АТФази) - насоси, що переміщують протони і калій проти їх концентраційних градієнтів за рахунок витрат енергії, одержуваної при гідролізі АТФ. H^+ , K^+ -АТФази складаються з двох субодиниць: α і β . α -субодиниця (близько 100 кДа) визначає каталітичну активність і транслокацію іонів. Менша, β -субодиниця (близько 30 кДа) відповідає за трафік і процесинг ензиму. H^+ , K^+ -АТФази існують в двох основних ізоформах, що

відрізняються по α -субодиниці ($\alpha 1$ і $\alpha 2$; НК $\alpha 1$ і НК $\alpha 2$ відповідно), хоча описані також НК $\alpha 3$ і НК $\alpha 4$ [6].

Омепразол специфічно пригнічує Н⁺, К⁺-АТФази, яка локалізується в обкладальних клітинах слизової оболонки шлунка («протонна помпа», НК $\alpha 1$ Н⁺, К⁺-АТФаза, «шлункова» Н⁺, К⁺-АТФаза), що призводить до припинення перенесення іонів водню в просвіт залоз шлунка, при цьому спостерігається пригнічення базальної і стимульованої секреції соляної кислоти. Інший субтип ферменту знаходиться в епітелії товстого кишечника (НК $\alpha 2$ Н⁺, К⁺-АТФаза, «кишкова» або «нешлункова» Н⁺, К⁺ АТФаза). У людини Н⁺, К⁺-АТФази присутні також в нирках на апікальному полюсі вставних α -клітин і базальному - β -клітин. Було показано наявність НК $\alpha 1$ і НК $\alpha 4$ (на 87% гомологічна НК $\alpha 2$ АТФазі) АТФаз у вставних і, в меншій мірі, головних клітинах збірних трубочок [7]. Н⁺, К⁺-АТФази виявлені також в епітелії жовчних ходів, ендотелії судин, гладких м'язях, в нейтрофілах, макрофагах, лімфоцитах. Така різноманітна локалізація вказаних ензимів може визначати характер побічних ефектів ІПП.

Всі ІПП є похідними бензімідазолу, але в їх молекулярній структурі присутні відмінності, які індивідуалізують їх властивості. Різні ІПП мають різні місця зв'язування з молекулою К⁺, Н⁺-АТФази, що визначає тривалість кислотознижуючого ефекту. Кожний препарат ІПП має особливості трансформації молекули в активну форму та різну стабільність в кислому середовищі, внаслідок чого вони відрізняються за швидкістю та особливостями активації в залежності від внутрішньоклітинного рН (так звана, рН селективність), що впливає також і на рівень побічних ефектів. До рН-неселективних ІПП відноситься рабепразол, активація котрого відбувається дуже швидко (впродовж 3-4 годин) в широкому діапазоні внутрішньоклітинного рН (від 1,0 до 5,0 од. рН). Омепразол і лансопразол активуються в діапазоні 1,0–4,0 од. рН, а пантопразол — в діапазоні 1,0-3,0 од. рН [8].

Особливості взаємодії ІПП з системою цитохрому Р450 також визначають профіль їх безпеки.

Вплив ІПП на нирки зумовлює низку як гострих так і хронічних змін в нирках [9].

За даними систематичного огляду і мета-аналізу, що включає 2037 досліджень і 534003 осіб, які приймали ІПП, в групі хворих, що вживали ці препарати, в порівнянні з хворими, які їх не приймали, гостре пошкодження нирок діагностувалось в 1,44 рази частіше, гострий інтерстиціальний нефрит – в 3,61 рази частіше, ХХН – в 1,36 рази частіше, V стадія ХХН – в 1,42 рази частіше [10].

Перше повідомлення про гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН), викликаний омепразолом з'явилося в 1992 р., згодом в розвитку цієї патології показана етіологічна роль пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу, езомепразолу.

У французькій популяції серед причин ГІН ІПП складають 16,7% випадків, за частотою після антагоністів вітаміну К (33,3% випадків, майже виключно флуїндіон), антибіотиків (20,8%), НПЗП (20,8%) [11]. Дослідження в США показали, що медикаментозний ГІН пов'язаний з антибіотиками в 49% випадків, ІПП - в 14%, НПЗП - в 11%. Найчастішими причинами медикаментозного ГІН є омепразол (12% випадків), амоксицилін (8%) і ципрофлоксацин (8%)[12].

У канадському дослідженні, яке базувалось на спостереженні більш ніж 290000 осіб старше 66 років, при прийомі ІПП ризик гострого пошкодження нирок та ГІН був 2,5- та в 3 рази відповідно вище [13].

В популяційному випадок-когортного дослідження з США, який включав 184480 хворих 18 років і старше, гостре пошкодження нирок було 2 рази частіше зустрічалось у пацієнтів, які використовували ІПП у порівнянні з тими, хто їх не застосовував[14].

В старших вікових групах ІПП є найчастішою причиною ГІН. Дослідження в когорті Нової Зеландії з 572661 хворих, які приймали

ІПП, виявило підтвержений на біопсії ГН у 46 осіб, можливий – у 26. Істотно частіше він зустрічався у вікових групах старше 60 років [15]. Серед осіб старше 66 років, які приймають ІПП, в порівнянні з особами що їх не застосовують, в 2,52 рази частіше діагностується гостре пошкодження нирок, в 3 рази – ГН [16].

Інтервал між початком прийому ІПП та розвитком ГН складає від 1 тижня до 9 місяців, частіше 10-11 тижнів. В сечі спостерігається лейкоцитурія (у 61%), еритроцитурія, незначна чи помірна протеїнурія. Неспецифічні прояви, такі як слабкість, нудота виявляються у 39% хворих, зниження маси тіла - у 22%. Класична триада ГН: лихоманка, висипання на шкірі та еозинофілія спостерігається у 5 - 33% хворих. Рівень сечовини та креатиніну закономірно підвищується [17].

В цілому ГН, зумовлений ІПП має легший перебіг ніж викликаний антибіотиками, але можливість вилікування впродовж 6 місяців низька.

Лікування ГН включає:

негайну відміну лікарського засобу, що викликав ГН;
раннє призначення глюкокортикоїдів (<5 діб після встановлення діагнозу).

Схема призначення глюкокортикоїдів :

Метилпреднізолон у вигляді пульс-терапії 250 мг внутрішньовенно щоденно 3 суміжні доби.

Преднізолон 1 мг/кг/добу перорально після пульс-терапії

Поступове зниження дози преднізолону впродовж 4-6 тижнів. Якщо функції нирок не відновлюються після 2 тижнів лікування, глюкокортикоїди відміняються швидше.

Якщо після відміни глюкокортикоїдів ураження нирок рецидивує призначається мікофенолату мофетил в дозі 1,5-2 г на добу з поступовим зниженням дози впродовж 12-24 місяців. При цьому глюкокортикоїди призначаються в найбільш можливих низьких дозах або відміняються [18].

Біопсія нирок є золотим стандартом для верифікації діагнозу. Типовими гістопатологічними змінами є набряк інтерстицію з інфільтрацією мононоклеарними клітинами, Т-лімфоцитами, еозинофілами, клітинами плазми навколо каналців яка мало виражена в гломерулах і навколо судин. Інтерстиціальний фіброз на початку є помірним і дифузним, але може прогресувати до тубулярної атрофії чи вираженого фіброзу та гломерулосклерозу. Кількома авторами описаний гранулематозний тубулоінтерстиціальний нефрит внаслідок прийому омепразолу. Гранульоми включають гістіоцити, лімфоцити навколо центрального аморфного еозинофільного матеріалу. В цих випадках необхідно проводити диференціальний діагноз з ураженням нирок при туберкульозі, саркоїдозі, тубулоінтерстиціальному нефриті з увеїтом [19].

Порівняльний аналіз 5-річного постереження за 125596 особами, які приймали ІПП, та 18436 особами, які застосовували антагоністи H₂ рецепторів гістаміну, показав, що ІПП підвищують ризик зниження клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73м² в 1,19 рази, виникнення ХХН в 1,26 рази, зниження клубочкової фільтрації більш ніж на 30% в 1,22 рази, V стадії ХХН чи зниження клубочкової фільтрації більш ніж на 50% в 1,30 рази. Викликаний ІПП ГІН передував зниженню клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73м², виникненню ХХН, зниженню клубочкової фільтрації більш ніж на 30%, V стадії ХХН чи зниженню клубочкової фільтрації більш ніж на 50%, відповідно в 44,7%, 45,47%, 46,00%, та 46,72% випадків. Отже більша частина хронічних уражень нирок не опосередковувалась ГІН [20, 21].

За спостереженнями P.Aroca et al. над 22734 особами, які приймали ІПП, ризик виникнення ХХН при застосуванні цих препаратів зростає на 10%, а смерті – на 75% [22]. В. Lazarus et al. при спостереженні за двома великими когортами 10482 та 248751 осіб, які включали хворих, що приймали ІПП, H₂-блокатори

гістаміну та контрольну групу, встановили підвищення ризику ХХН при прийомі ІПП на 20-50% [23].

ІПП підвищують ризик пневмонії у хворих з ХХН в 2,21 рази, особливо при тривалому застосуванні та у осіб похилого віку[24].

Описаний розвиток колагенового коліту, пов'язаного із застосуванням рабепразолу [25] та підвищений ризик інфекції *C. difficile* при прийомі ІПП у хворих на перитонеальному діалізі[26].

Кисотно-основні дисбаланси і електролітні розлади, викликані ІПП вкрай рідкісні. Слід зазначити можливість розвитку гіпомагніємії при застосуванні ІПП [27], яка істотно підвищує кількість серцево-судинних подій та летальність у хворих на гемодіалізі[28].

ІПП можуть викликати метаболічний ацидоз або гіпокаліємію, що, ймовірно, пов'язано з їх інгібуючою дією на протонні насоси в нирках. Описаний випадок гіпокаліємії зумовленої дистальним канальцевим ацидозом при прийомі ІПП [29, 30].

Застосування ІПП істотно знижує кількість шлунково-кишкових кровотеч у хворих, які перебувають на діалізі [31].

ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлева Л. В., Передерий А. В. Фармакоэпидемиологическое исследование динамики потребления ингибиторов протонной помпы в Украине / Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 3 (41).– С.90-93.
2. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? /Akram F., Huang Y., Lim V., at al. // A.M.J.- 2014. – Vol.7, N.11. – P. 465-470.
3. The Risks and Benefits of Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association / Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X // Gastroenterology – 2017 – Vol.152, N.4. – 706-715.

4. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists / Eid S. M., Boueiz A., Paranji S. et al. // Intern. Med. 2010 – Vol.49, N.23 – P. 2561-2568.
5. Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting / Chia C. T. W., Lim W. P., Vu C.K. F. //Singapore Med. J. – 2014 – Vol.55, N.7 – 363-366)
6. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure / Gumz M.L., Lynch I.J., Greenlee M.M., et al. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2010. – Vol.298, N.1 – P.12-21.
7. Почечные тубулярные ацидозы в практике «взрослого» нефролога. Сообщение 1. Роль почек в регуляции кислотно-основного гомеостаза / Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г., и др. // Нефрология. – 2013. – Том 17, №1. – С.20-41.
8. Лопина О. Д. Сереброва С. Ю. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия. Пособие для врачей.- Москва: ООО «НПЦ Мединформ», 2016. – 40 с.
9. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD / Moledina D.G., Perazella M.A. // J Nephrol. – 2016. – Vol.29, N.5. – P.611-616.
10. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. / Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R. et al.// Nephrol Dial Transplant. – 2017 Feb 23. doi: 10.1093/ndt/gfw470.
11. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013 / Leven C., Hudier L., Picard S. et al.// La Presse Médicale. – 2013. – Vol. 43, Issue 11. – P. e369-e376.
12. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series / Muriithi A.K., Leung N., Valeri A.M. et al.// Am J Kidney Dis. – 2014. – Vol.64, N.4. – 558-566.
13. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study /Antonioniou T., Macdonald E.M., Hollands S. et al. // C.M.A.J. Open. – 2015. – N.3. – P.166-171.

14. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study / Klepser D.G., Collier D.S., Cochran G.L. // *B.M.C. Nephrol.* – 2013. – N.14. – 150.
15. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use / Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. // *Kidney Int.* – 2014. – Vol.86, N.4. – P.837-844.
16. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study / Antoniou T., Macdonald E.M., Hollands S. et al. // *C.M.A.J. Open.* – 2015. – Vol.3, N.2. – P. 166-71.
17. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury / Praga M., Sevillano A., Auñón P., González E. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – N.30. – P.1472-1479.
18. Pantoprazole-induced acute interstitial nephritis / Klassen S., Krepinsky J. C. et al. // *C.M.A.J.* – 2013. – N.8. – P.56-59.
19. Granulomatous tubulointerstitial nephritis secondary to omeprazole / Q. Nadri, M. Mahdi Althaf // *B.M.J. Case Rep.* – 2014. doi:10.1136/bcr-2014-203842.
20. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD / Xie Y., Bowe B., Li T. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – N.27. – P.3153-3163.
21. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury / Xie Y., Bowe B., Li T. et al. // *Kidney International.* – 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.021>
22. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease / Arora P., Gupta A., Golzy M. et al. // *BMC Nephrology* . – 2016. – N.17. – P.112-120.
23. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease / Lazarus B., Chen Y., Francis P. et al. // *JAMA Intern Med.* – 2016. – Vol.176, N.2. – P.238-246.

24. Proton pump inhibitor usage and the associated risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease / Chen C.-H., Lin H.-C., Lin H.-L. et al. // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2015. – N.48. – P.390-396.
25. Collagenous Colitis Associated with Rabeprazole in a Peritoneal Dialysis Patient / Murasawa M., Sakurada T., Oishi D., et al. // Perit. Dial. Int. – 2015. – Vol.35, N.5. – P.588-590.
26. Proton Pump Inhibitor-Associated C. difficile Infection in a Peritoneal Dialysis Patient / Ziolkowski S.L., Malabanan M.H., Liebman S.E. // Perit. Dial. Int. – 2015. – Vol.35, N.5. – 586-587.
27. Severe hypomagnesemia and electrolyte disturbances induced by proton pump inhibitors / Turnock M1, Pagnoux C, Shore K. // J. Dig. Dis. – 2014. – N.15, N.8. – P.459-462.
28. Lower Serum Magnesium Is Associated with Cardiovascular Risk Factors and Mortality in Haemodialysis Patients / Matias P. J., Azevedo A., Laranjinha I. D. et al. // Blood Purif. – 2014. – N.38. – P.244-252.
29. Does a Proton Pump Inhibitor Cause Hypokalemia? / Maeda Y., Kojima N., Araki Y. et al. // Intern Med. – 2011. – N.50. – P.1045-1050,
30. Distal Renal Tubular Acidosis that Became Exacerbated by Proton Pump Inhibitor Use / Okamoto N., Nambu T., Matsuda Y. et al. // Intern. Med. – 2012. – N.51. – P.2591-2595.
31. Proton-pump inhibitors for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients undergoing dialysis / Song Y. R., Kim H. J., Kim J.-K. et al. // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol.21, N.16. – P.4919-4924.

РЕЗЮМЕ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

***Палиенко И. А., Кармазина Е. М., Карпенко Е. В., Бичков О.А.
(Киев)***

В обзоре літератури показано суттєве підвищення частоти гострого пошкодження нирок, гострого інтерстиціального нефриту, хронічної хвороби нирок, її кінцевої стадії у хворих, які приймають інгібітори протонної помпи. Приведені схеми лікування індукованого інгібіторами протонної помпи гострого інтерстиціального нефриту. Показано можливість виникнення гіпомagneмії, гіпокаліємії у нефрологічних хворих під впливом інгібіторів протонної помпи, суттєве підвищення частоти пневмоній у цій групі хворих.

Ключевые слова: інгібітори протонної помпи, гострий інтерстиціальний нефрит, хронічна хвороба нирок.

SUMMARY

KIDNEY DAMAGE BY PROTON PUMP INHIBITORS

*Paliienko I. A., Karmazina O. M., Karpenko O. V., Bychkov O. A.
(Kyiv)*

In a review of the literature shows a significant increase in the frequency of acute kidney injury, acute interstitial nephritis, chronic kidney disease, endstage of the patients who used proton pump inhibitors. Described regimen of proton pump inhibitors induced acute interstitial nephritis. The possibility of occurrence of hypomagnesemia, hypokalemia in renal patients under the influence of proton pump inhibitors, a significant increase in the frequency of pneumonia in this group of patients.

Key words: proton pump inhibitors, acute interstitial nephritis, chronic kidney disease.