



Мараховский Ю.Х.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Молчаливые стражи кислотности желудка: эволюция ингибиторов протонной помпы за последние 5 лет

Конфликт интересов: статья подготовлена при содействии компании Dr. Reddy's Laboratories Limited.

Подана: 29.04.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: marakhouski@yahoo.co.uk

Резюме

Введение. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) долгое время считались золотым стандартом лечения кислотно-щелочных расстройств. Однако за последнее десятилетие произошел сдвиг от массового назначения препаратов с энтузиазмом к более осторожному и рациональному подходу. В данном исследовании оценивается эволюция терапии ИПП за последние 5 лет с акцентом на глобальные рыночные тенденции, долгосрочные риски для безопасности и появление персонализированных стратегий лечения.

Методы. Был проведен всесторонний анализ 25 728 публикаций (2020–2025 гг.) с использованием медицинских баз данных PubMed, EMBASE и ScienceDirect. В исследовании использовались модели генеративного искусственного интеллекта (GPT-4o, Claude 3.5 Sonnet) для агрегирования региональных рыночных данных и обобщения данных о лекарственных взаимодействиях (ЛВ).

Результаты. Глобальный спрос на ИПП остается высоким, наблюдается значительный сдвиг в сторону безрецептурной доступности и доминирования дженериков. Региональный анализ выявляет различные предпочтения: омепразол остается лидером в большинстве регионов мира, включая США, Европу, страны СНГ, благодаря своей доступности, в то время как рабепразол занимает прочные позиции в Японии. Результаты исследования подчеркивают наличие клинического риска взаимодействий между ингибиторами протонной помпы (ИПП) и клопидогрелом, акцентируя внимание на роли генетического полиморфизма CYP2C19. Появилась концепция «депрескрипции» (снижение дозы или отмена) для снижения рисков безопасности (дисбиоза, остеопороза, дефицита витамина B12 и др.), связанных с длительным применением ИПП. Кроме того, в клиническую практику активно внедряются новые калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (PCAB), обладающие рядом фармакологических и клинических преимуществ перед традиционными ИПП.

Заключение. Будущее кислотосупрессивной терапии заключается в персонализации. Клинические решения должны перейти от общих рекомендаций к индивидуальному выбору на основе фармакогенетики, профилей лекарственных взаимодействий и конкретных клинических задач (например, терапия «по требованию» против терапии «постепенного снижения дозы»). Внедрение в клиническую практику калий-конкурентных блокаторов протонной помпы (P-CABs) представляет собой

привлекательную альтернативу для преодоления ограничений традиционной терапии ингибиторами протонной помпы и может стать важным шагом к более персонализированному, эффективному и безопасному ведению пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы (ИПП), клопидогрел, полиморфизм CYP2C19, лекарственно-генетические взаимодействия, калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы (P-CAB)

Marakhouski Y.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Silent Guardians of Stomach Acidity: the Evolution of Proton Pump Inhibitors Over the Past 5 Years

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Submitted: 29.04.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: marakhouski@yahoo.co.uk

Abstract

Introduction. Proton pump inhibitors (PPIs) have long been considered the gold standard for the treatment of acid-related disorders. However, over the past decade there has been a shift from widespread, enthusiastic prescribing toward a more cautious and rational approach. This study evaluates the evolution of PPI therapy over the past five years, with a focus on global market trends, long-term safety risks, and the emergence of personalized treatment strategies.

Methods. A comprehensive analysis of 25,728 publications (2020–2025) was conducted using the medical databases PubMed, EMBASE, and ScienceDirect. Generative artificial intelligence models (GPT-4o, Claude 3.5 Sonnet) were applied to aggregate regional market data and summarize evidence on drug – drug interactions (DDIs).

Results. Global demand for PPIs remains high, with a marked shift toward over-the-counter availability and dominance of generic products. Regional analysis reveals differing preferences: omeprazole remains the market leader in most regions worldwide, including the United States, Europe, and the CIS countries, largely due to its affordability, while rabeprazole holds strong positions in Japan. The study highlights the clinical risk of interactions between PPIs and clopidogrel, emphasizing the role of CYP2C19 genetic polymorphism. The concept of "deprescribing" (dose reduction or discontinuation) has emerged as a strategy to mitigate safety risks (dysbiosis, osteoporosis, vitamin B12 deficiency, and others) associated with long-term PPI use. In addition, novel potassium-competitive acid blockers (PCABs) are being actively introduced into clinical practice, offering several pharmacological and clinical advantages over traditional PPIs.

Conclusion. The future of acid-suppressive therapy lies in personalization. Clinical decision-making should move away from generalized recommendations toward individualized choices based on pharmacogenetics, drug – drug interaction profiles,

and specific clinical objectives (e.g., on-demand therapy versus step-down therapy). The integration of potassium-competitive acid blockers (P-CABs) into clinical practice represents an attractive alternative for overcoming the limitations of traditional PPI therapy and may become an important step toward more personalized, effective, and safe management of patients with acid-related diseases.

Keywords: Proton Pump Inhibitors (PPI), Clopidogrel, CYP2C19 Polymorphism, Drug-Drug-Gene, potassium-competitive acid blockers (P-CAB)

■ ВВЕДЕНИЕ

Еще в Древней Греции обратили внимание на ощущение кислоты в желудочном соке, но потребовалось приблизительно 4 этапа исследований, чтобы прийти к общепринятому сегодня мнению о том, что желудок выделяет соляную кислоту и на нее можно воздействовать. Первым этапом стало осознание того, что содержимое желудка может быть кислым. Во-вторых, долгое время велись споры о том, выделяется ли эта кислота самим желудком или образуется в результате ферментации пищи. В-третьих, необходимо было качественно определить природу кислоты. На четвертом и заключительном этапе была проведена количественная оценка кислотности желудка, что позволило затем найти варианты воздействия на выработку кислоты в желудочном соке [1]. Конец XX в. был посвящен изучению подавления выработки кислоты с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). До появления ИПП лечение кислотозависимых заболеваний было малоэффективным. Главным лозунгом стал «Нет кислоты – нет язвы» (No acid, no ulcer), но не было известно, как эффективно остановить ее выработку. Использовались антациды и холинолитики, которые лишь ненадолго облегчали симптомы. В 1970-х гг. были открыты и описаны свойства фермента, отвечающего за финальный этап секреции соляной кислоты, – АТФазы (протонный насос) париетальной клетки, и стало ясно, что нужно блокировать именно его. Вскоре (1980-е – начало 1990-х) появился первый молекулярный «выключатель» кислоты – омепразол. Это произвело фурор: препарат оказался в разы эффективнее популярных тогда блокаторов H₂-рецепторов (ранитидина). В то время ИПП воспринимались как тяжелая артиллерия, их назначали с осторожностью, короткими курсами и только при язвах слизистой оболочки желудка, так как врачи опасались полной остановки выработки кислоты. Период середины 1990-х – 2010-е гг. можно назвать золотым периодом ИПП – время появления и массового распространения новых препаратов: лансопразола (1991 г.), пантопразола (1994 г.), рабепразола (1998 г.), эзомепразола (S-изомер омепразола, 2001 г.) и декслансопразола (R-изомер лансопразола, 2009 г.) [18]. ИПП начинают применять не только для лечения язв, но и для терапии ГЭРБ (изжоги), профилактики при приеме аспирина и НПВП. После подтверждения роли *Helicobacter pylori* в развитии язвы ИПП стали обязательным компонентом схем антихеликобактерной терапии. Препараты становятся безрецептурными (ОТС) во многих странах. Этот период фактически был этапом восторженности эффективностью ИПП. Врачи и пациенты чувствовали, что проблема решена окончательно. Это привело к массовому, бесконтрольному назначению препаратов: ИПП стали назначать при малейшем дискомфорте в желудке. После 2010-х гг. был

достигнут пик применения ИПП, например в США к 2011–2012 гг. число взрослых, принимавших ИПП, удвоилось, достигнув 7,8% населения [2]. В Британской Колумбии число пользователей ИПП увеличилось на 257% в период с 2000 по 2019 г. Ингибиторы протонной помпы являлись вторым по частоте назначения классом лекарственных препаратов среди пожилых людей в Канаде: их использование увеличилось с 26,7% в 2011 г. до 29,1% в 2016 г.; при этом преобладала длительная терапия: 73,5% пожилых людей, принимающих ИПП (даже исключая тех, кто постоянно принимал пероральные кортикостероиды или НПВП), использовали их в течение 8 недель и более [3]. Рост потребления ИПП во всем мире за 2 десятилетия также вызвал глобальную обеспокоенность. Отчеты из Европы и Азии, пытающиеся объяснить эту тенденцию, поднимают вопросы о потенциально нецелесообразном назначении препаратов по показаниям, не одобренным для применения [4, 5]. Таким образом, в последние 10 лет наступил этап скепсиса и настороженности о применении ИПП. Исследователи задались вопросами: «А всем ли, кто использует эти препараты, они действительно нужны? В каких случаях и как длительно нужно использовать ИПП? И чем можно заменить ИПП?» В данном исследовании мы представляем ответы на эти вопросы на основании оценки эволюции ингибиторов протонной помпы за последние 5 лет. В эти годы мы являемся свидетелями перехода к рациональному использованию ИПП. Научное знание очистилось от первичного восторга, появилась концепция «депрескрипции» (deprescribing, отмена приема) в современной медицине – это движение по осознанному снижению дозы или отмене препарата и уточнению границ его использования. Тем более что появилась возможная замена ИПП – калий-конкурентные блокаторы протонной помпы (P-CAB), такие как вонопрозан и тегопрозан, которые действуют быстрее и стабильнее традиционных ИПП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора информации по ингибиторам протонной помпы использовали сочетания международных, межнациональных, региональных и институциональных данных с помощью поиска научных статей в PubMed, MEDLINE, Embase и Scencedirect.

Источники эпидемиологических и рыночных данных, включенные в анализ:

- Национальные и региональные базы данных по странам (National and Regional Databases): содержат показатели распространенности и заболеваемости.
- Данные из систем общественного здравоохранения и национальных регистров, таких как Система анализа и отчетности клинических данных (CDARS): обеспечивают крупномасштабное долгосрочное отслеживание тенденций и объемов назначения лекарственных препаратов.
- Электронные медицинские карты (ЭМК) и клинические данные (Electronic Health Records (EHR) & Clinical Data): больничные информационные системы, такие как проект TRANSFoRM, для мониторинга применения лекарственных средств в режиме реального времени по запросу.
- Данные о продажах и рецептах в аптеках (Pharmacy Sales and Prescription Databases): отчеты из аптек и больниц, которые раскрывают данные о продажах, в частности выявляют наиболее популярные типы ингибиторов протонной помпы и определяют тенденции в отношении безрецептурных и рецептурных лекарств.
- Опросы и анкеты для пациентов (Patient Surveys and Questionnaires): извлекались результаты опросов и анкет пациентов, позволяющие провести оценки тенденций

самолечения, соблюдения режима приема лекарств и осведомленности о них, особенно для выявления ненадлежащего длительного использования.

- Систематические обзоры и наблюдательные исследования (Systematic Reviews and Observational Studies): для сбора данных об использовании, дозировке и продолжительности приема препаратов с учетом демографических характеристик.

Для поиска и первичного анализа полученных данных применяли несколько вариантов искусственного интеллекта (ИИ): ChatGPT (OpenAI (2024) GPT-4o), языковую модель Claude 3.5 Sonnet (Anthropic) с высокой точностью в задачах логического вывода и расширенным контекстным окном, что позволило обрабатывать массивы целиком без потери связности, специализированный модуль Perplexity AI для поиска источников, персональный ассистент Copilot. Все варианты ИИ использовались в период 01.01–31.01.2026. Автор применял названные выше модели для предварительного анализа и ускорения процесса выбора наиболее релевантных результатов. После генерации текста автор тщательно пересмотрел, сопоставил результаты в разных моделях и отредактировал содержимое. Автор берет на себя полную ответственность за достоверность данных и содержание публикации.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за последние 5 лет (2020–2025 гг.) найдено 25 728 материалов с упоминанием ингибиторов протонной помпы. Распределение материалов по характеру представлено в табл. 1.

Анализ востребованности отдельных ИПП по регионам

Таблица 1
Распределение публикаций по результатам поиска
Table 1
Distribution of publications by search results

Характер публикации	Количество
Обзорные статьи	4657
Научные исследования	9273
Энциклопедические	132
Книги	1695
Тезисы конференций	5401
Рецензии	5
Отчеты о клинических случаях	1012
Переписка	554
Обсуждения	359
Редакционные статьи	418
Опечатки	10
Краткие обзоры	279
Новости	33
Практические рекомендации	247
Отзывы о продукте	5
Краткие сообщения	767
Видеостатьи	3
Прочие	878

Таблица 2
Рейтинг востребованности отдельных представителей ИПП по регионам
Table 2
Rating of the demand for individual representatives of PPI by region

Регион	1-е место	2-е место	3-е место	4-е место	Примечания
Европа	Омепразол	Пантопризол	Эзомепразол	Лансопризол	Омепразол – лидер по стоимости и доступности; пантопризол часто предпочитается при сопутствующей терапии клопидогрелом
Америка (США, Канада, Латинская Америка)	Омепразол	Эзомепразол	Декслансопризол	Пантопризол	В США омепразол и эзомепразол широко используются без рецепта (ОТС); декслансопризол востребован в специализированных нишах ГЭРБ
Азия	Омепразол	Рабепразол	Пантопризол	Эзомепразол	В Японии и Южной Корее высокую долю занимает рабепразол, а в Китае и Индии – омепразол

Примечание: данные обобщены из отраслевых наблюдений и рыночной практики; конкретные позиции разнятся по странам в зависимости от политики возмещения расходов, наличия безрецептурного отпуска и тендеров госпитальных закупок.

Таблица 3
Распределение ИПП по рыночному рейтингу в отдельных странах Европы, Америки и Азии
Table 3
Distribution of PPIs by market rating in selected countries of Europe, America and Asia

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпитального сегмента	Лидер в страховых программах	Примечание
Великобритания	Омепразол	Пантопризол	Омепразол/ Пантопризол	ОТС-наличие омепразола усиливает розницу; NHS формуляры тяготеют к дженерикам; спрос на в/в пантопризол
Германия	Пантопризол/ Омепразол	Пантопризол	Пантопризол	Предпочтение пантопризолу из-за профиля взаимодействий (клопидогрел); сильные позиции парентеральных форм; доминирование дженериков
Италия	Омепразол	Пантопризол	Омепразол/ Эзомепразол	Региональные тендеры, высокая чувствительность к цене
Франция	Эзомепразол/ Омепразол	Пантопризол	Эзомепразол	Исторически сильные брендовые позиции эзомепразола
США	Омепразол, эзомепразол (ОТС)	Пантопризол	Омепразол/ Эзомепразол	ОТС лидирует в рознице; нишевый декслансопризол в ГЭРБ; в/в пантопризол в профилактике стрессовых язв

Окончание таблицы 3

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпиталь-ного сегмента	Лидер в страхо-вых программах	Примечание
Канада	Омепразол	Пантопразол	Пантопразол/ Омепразол	Провинциальные фор-муляры; парентераль-ный пантопразол в стационарах
Япония	Рабепразол	Пантопразол/ Эзомепразол	Рабепразол	Сильное влияние мест-ных рекомендаций; растущая конкуренция с P-CAB (вонопразан)
Китай	Омепразол	Пантопразол/ Эзомепразол	Пантопразол/ Эзомепразол	Госпитальные тен-деры, высокая доля парентеральных форм; широкая дженерико-вая база

Оценка полученных результатов показывает, что спрос на ИПП остается глобаль-но высоким и смещен в сторону дженериков. Востребованность тех или иных ИПП зависит от доступности без рецепта, стоимости, системы возмещения затрат, этапа оказания медицинской помощи, профиля лекарственных взаимодействий с сопут-ствующей терапией (например, клопидогрел) и локальных клинических рекомен-даций. Использование генеративного ИИ позволило агрегировать разрозненные

Таблица 4
Распределение ИПП по рыночному рейтингу в странах СНГ
Table 4
Distribution of PPIs by market rating in the CIS countries

Страна	Лидер в рознице	Лидер госпитально-го сегмента	Лидер в страховых программах
Россия	Омепразол/ Эзомепразол	Пантопразол	60–80% рецептурных ИПП покрываются в гос/ОМС-сегменте; приоритет дженери-кам; устойчивый спрос на пантопразол
Украина	Омепразол	Пантопразол	Ограниченное покрытие, варьирует по региональным/целевым программам
Казахстан	Омепразол	Пантопразол/ Эзомепразол	70–90% рецептурных ИПП с покрытием в госпрограммах; акцент на низкую цену
Беларусь	Омепразол	Пантопразол	Широкое госпокрытие рецептурных ИПП; приоритизация дженериков
Узбекистан	Омепразол	Пантопразол	Ограниченные точечные проекты, домини-рует самофинансирование
Армения	Омепразол	Пантопразол	Ограничены; возмещение фрагментарно
Азербайджан	Омепразол	Пантопразол	Покрытие неоднородно, предпочтение не-дорогим дженерикам
Кыргызстан	Омепразол	Пантопразол	Ограниченные программы, локальные схемы, низкая доля организованного воз-мещения
Таджикистан	Омепразол	Пантопразол	Минимальные эпизодические покрытия

Примечание: источники данных для таблицы – отраслевые практики и типовые формулярные предпочтения. Для под-тверждения объемов продаж в цифрах по каждой стране необходимы выгрузки IQVIA MIDAS/NPA, национальных форму-ляров и реестров возмещения, что весьма затруднительно в рамках данной работы.

рыночные отчеты и экспертные мнения, сформировать вероятностную модель распределения долей рынка в отсутствие открытых национальных реестров продаж. В табл. 2 показаны результаты по востребованности отдельных ИПП в мире.

Рыночный рейтинг отдельных ИПП в розничном, госпитальном сегменте и страховых программах Европы, Америки, Азии и СНГ за период 2020–2025 гг. представлен в табл. 3 и 4.

Детальный анализ данных позволил выделить ключевые факторы, влияющие на востребованность отдельных ИПП:

- Доступность ОТС: безрецептурный отпуск омепразола и эзомепразола увеличивает объемы в рознице (особенно США и ряд стран ЕС).
- Стоимость: омепразол, пантопразол широко представлены дженериками, что повышает их доли.
- Лекарственные взаимодействия: в кардиологии при сопутствующем применении клопидогрела предпочтение часто отдается пантопразолу, что снижает долю омепразола и эзомепразола в госпитальных схемах терапии.
- Тендерные закупки: формуляры и тендеры часто включают пантопразол/эзомепразол для госпитального сегмента.
- Клинические рекомендации: подчеркивают равнозначность ИПП по эффективности при стандартных показаниях, что ведет к выбору по стоимости и профилю лекарственных взаимодействий; в США деклансопразол имеет нишевые преимущества у пациентов с ГЭРБ при ночных кислотных прорывах.
- Эрадикация *H. pylori*: выбор ИПП в схемах терапии часто стандартизирован формуляром (в Японии и Южной Корее стандартным выбором является рабепразол).

Следует обратить внимание, что из 6 вышеперечисленных факторов чисто клиническими являются только 2 последних. Это позволяет сделать вывод о том, что в выборе ИПП доминируют прежде всего организационные, фармацевтические и финансовые аргументы.

Персонализированный подход к выбору ИПП

На сегодняшний день актуальной является задача перейти от общих рекомендаций ИПП к их персонализированному выбору. Результаты проведенного анализа публикаций позволили в том числе сформулировать ключевые критерии индивидуализации выбора ИПП:

- Клиническая задача: купирование симптомов и заживление эрозий/язв или профилактика НПВП повреждений и поддерживающая терапия.
- Профиль лекарственных взаимодействий: сопутствующие препараты (особенно клопидогрел, антикоагулянты, антиретровирусные, противогрибковые, тиреоидные средства).
- Фармакогенетика: фенотип CYP2C19 (poor/rapid metabolizer) влияет на экспозицию омепразола/эзомепразола/лансопразола; меньше влияет на рабепразол/пантопразол.
- Коморбидности и безопасность: остеопороз / риск переломов, гипомagneмизм, дефицит B12, хронические инфекции, почечная и печеночная недостаточность.
- Возраст: хрупкость, риск падений, полипрагмазия, предпочтение препаратам с меньшим лекарственным взаимодействием и удобными формами.

Таблица 5

Сравнительная таблица фармакокинетических и фармакодинамических характеристик ИПП для персонификации клинического выбора

Table 5

Comparative table of pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of PPIs for personification of clinical choice

ИПП	Потенция кислотосупрессии	Влияние CYP2C19	Взаимодействие с клопидогрелом	Эрадикация <i>H. pylori</i>	Особенности
Омепразол	Средне-высокая	Значимое	Нежелательно	Эффективен	Классический стандартный выбор; доступность форм; риск лекарственных взаимодействий
Эзомепразол	Высокая	Значимое, но более предсказуемое	Нежелательно	Эффективен	Удобен при тяжелой ГЭРБ/эрозиях; возможна лучшая ночная кислотосупрессия
Пантопризол	Средняя	Низкое	Предпочтительно	Эффективен	Меньше лекарственных взаимодействий
Рабепразол	Высокая, быстрый старт	Низкое, преимущественно внепеченочный метаболизм	Предпочтительно	Эффективен	Быстрый эффект; меньше зависимость от генотипа, меньше лекарственных взаимодействий
Лансопризол	Средне-высокая	Значимое	Нежелательно	Эффективен	Риск лекарственных взаимодействий

- Форма и режим: стандартные капсулы/таблетки, гранулы/саше, диспергируемые формы, суспензии; кратность приема; возможность step-down / on-demand режима терапии.

- Длительность: краткосрочно (4–8 недель) или длительно (месяцы/годы).

В табл. 5 представлены фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИПП, которые следует учитывать для персонификации клинического выбора.

При длительном применении ингибиторов протонной помпы важное значение имеет оценка безопасности терапии. Хотя ИПП в целом считаются хорошо переносимыми препаратами, их продолжительное использование требует более взвешенного и индивидуализированного подхода, а именно:

- Лабораторный контроль: мониторинг уровня магния в сыворотке крови (особенно у пациентов, одновременно получающих диуретики или дигоксин, у которых риск гипомагниемии выше); контроль уровня витамина B12 каждые 1–2 года (особенно у пожилых и при наличии анемии); при развитии анемии рекомендуется также оценивать показатели ферритина и обмена железа.
- Оценка минеральной плотности костей с помощью денситометрии, а также назначение кальция и витамина D: продолжительная терапия ассоциируется с повышенным риском остеопороза и переломов, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии других факторов риска.

- Мониторинг инфекционных осложнений: убедительные данные получены в отношении повышения риска инфекции *Clostridium difficile*, особенно у госпитализированных пациентов, а также риска внебольничной пневмонии у пожилых и лиц с хроническими заболеваниями легких.
- Анализ риска лекарственных взаимодействий: при необходимости сочетания ИПП с клопидогрелом предпочтение следует отдавать рабепразолу или пантопразолу; при одновременном применении с антикоагулянтами, антиретровирусными средствами или противогрибковыми препаратами требуется клинический контроль эффективности и безопасности терапии. В целом у пациентов, получающих несколько лекарственных средств одновременно, выбор ИПП с минимальным потенциалом лекарственных взаимодействий является важной стратегией снижения рисков и повышения безопасности длительного лечения.

Вышеперечисленные данные позволяют предложить практический алгоритм мониторинга пациента, состоящий из следующих рекомендаций:

1. На старте терапии: задокументировать показания, выбрать минимальную эффективную дозу ИПП.
2. Через 2–4 недели: оценка симптомов и принятие решения о деэскалации (step-down) или продолжении лечения.
3. Каждые 6–12 месяцев: пересмотр показаний к кислотосупрессивной терапии, лабораторный контроль (уровень магния, витамина B12 и при необходимости железа в крови).
4. Каждые 1–2 года: оценка костного риска при наличии факторов риска.
5. При длительной терапии: обучение пациента признакам гипомagneмиемии, анемии, инфекционных осложнений.

Анализ взаимодействия ингибиторов протонной помпы и клопидогрела: клиническое значение и роль генетических факторов

Клопидогрел широко применяется в клинической практике как антиагрегантный препарат, прежде всего, у пациентов с ишемической болезнью сердца, после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования. Его эффективность напрямую связана с особенностями метаболизма: клопидогрел является пролекарством и должен быть активирован в печени с участием ферментной системы цитохрома P450, в первую очередь изофермента CYP2C19. Любые факторы, влияющие на активность этого фермента, потенциально могут снижать антиагрегантный эффект препарата и, как следствие, повышать риск тромботических осложнений.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто назначаются пациентам, получающим клопидогрел, для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений, особенно на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Однако именно в этом сочетании и возникает риск лекарственного взаимодействия. Наиболее изученными в этом контексте являются омепразол и эзоমেпразол – препараты, которые способны подавлять активность CYP2C19. При их одновременном применении с клопидогрелом уменьшается образование его активного метаболита, что теоретически может приводить к ослаблению антиагрегантного эффекта.

Однако на практике клиническое значение такого взаимодействия остается предметом дискуссий на протяжении многих лет. Ряд рандомизированных клинических

исследований и метаанализов продемонстрировали, что сочетание клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом ассоциируется со снижением антиагрегантной активности и потенциальным увеличением риска тромбоза стента и ишемических событий. В то же время другие исследования не выявили статистически значимого ухудшения клинических исходов. Эти противоречия частично объясняются различиями в дизайне исследований, характеристиках включенных пациентов и методах оценки эффективности клопидогрела.

Несмотря на неоднозначность доказательной базы, в клинической практике сформировался прагматичный консенсус. При необходимости гастропротекции у пациентов, принимающих клопидогрел, рекомендуется по возможности избегать назначения омепразола и эзомепразола и отдавать предпочтение пантопразолу и рабепразолу, которые значительно слабее ингибируют CYP2C19 и считаются более безопасными с точки зрения лекарственного взаимодействия. Такой подход позволяет снизить потенциальный риск ослабления антиагрегантного эффекта без отказа от защиты слизистой желудка.

Дополнительное измерение проблеме взаимодействия клопидогрела и ИПП придает генетический полиморфизм CYP2C19. Известно, что активность этого фермента значительно варьирует в популяции. У так называемых медленных метаболизаторов (poor metabolizers – PM) способность активировать клопидогрел изначально снижена, что сопровождается более слабым антиагрегантным ответом и повышенным риском тромботических осложнений даже при отсутствии лекарственных взаимодействий. У «промежуточных метаболизаторов» (intermediate metabolizers – IM), с умеренно ослабленным метаболизмом, эффект выражен в меньшей степени, тогда как пациенты с нормальной активностью фермента демонстрируют ожидаемый терапевтический ответ. Быстрые (rapid metabolizers – RM) и сверхбыстрые метаболизаторы (ultra-rapid metabolizers – UM), как правило, не имеют клинически значимых проблем, связанных с применением клопидогрела.

Особую настороженность вызывает сочетание генетически обусловленного снижения активности CYP2C19 с приемом омепразола или эзомепразола, так называемых лекарственно-генетических взаимодействий (DDGI). В такой ситуации риск угнетения активации клопидогрела может быть более высоким, а риск тромбозов – клинически значимым [6]. Этим объясняется растущий интерес к генотипированию CYP2C19 у пациентов высокого риска, например после коронарного стентирования. Полученная информация может помочь в выборе антиагрегантной терапии и сопутствующих препаратов, включая ИПП (табл. 6 и 7).

Таким образом, взаимодействие клопидогрела и ингибиторов протонной помпы является примером фармакокинетического взаимодействия, где на результат лечения влияют как лекарственные факторы, так и индивидуальные генетические особенности пациента. Рациональный выбор ИПП и при необходимости учет полиморфизма CYP2C19 позволяют повысить безопасность и эффективность антитромботической терапии в реальной клинической практике.

В тех клинических ситуациях, когда замена ингибитора протонной помпы невозможна (при необходимости продолжать терапию омепразолом или эзомепразолом), альтернативным решением может быть переход на другой антиагрегантный препарат. Прасургел и тикагрелор не являются пролекарствами, поэтому их антиагрегантный эффект не зависит от активности.

Таблица 6
Сравнительная характеристика лекарственно-генетических взаимодействий (DDGI) у отдельных ИПП
Table 6
Comparative characteristics of drug-genetic interactions (DDGI) in individual PPIs

ИПП	Зависимость от CYP2C19	Риск DDGI с ингибиторами CYP2C19	Риск DDGI с индуктором CYP2C19	Влияние на клопидогрел	Клиническая вариабельность по генотипу
Омепразол	Высокая	Высокий	Высокий	Значимое	Большая
Лансопразол	Высокая	Высокий	Высокий	Значимое	Большая
Декслансопразол	Средняя	Умеренный	Умеренный	Маловероятно/неясно	Средняя
Пантопразол	Средняя	Умеренный/низкий (клинически мало значим)	Умеренный	Низкое	Средняя
Эзомепразол	Ниже, чем омепразол	Умеренный	Умеренный	Значимое	Умеренная
Рабепразол	Низкая (в основном неэнзиматический клиренс)	Низкий	Низкий	Минимальное влияние	Низкая

Примечание: лекарственно-генетические взаимодействия (Drug Drug Gene Interactions – DDGI) – это сложные взаимодействия, при которых генетические особенности человека накладываются на эффекты от одновременного приема нескольких лекарств. Этот термин описывает ситуацию, когда генотип пациента (например, врожденно медленный обмен) и другой препарат (ингибитор или индуктор ферментов) вместе изменяют действие основного лекарства. Такая ситуация создает эффект «двойного удара», который может привести к опасным побочным эффектам или полному отсутствию терапевтического эффекта [6].

Таблица 7
Взаимодействие ИПП и клопидогрела с учетом степени активности CYP2C19
Table 7
The interaction of PPIs and clopidogrel, taking into account the degree of activity of CYP2C19

ИПП	Влияние на CYP2C19	Риск взаимодействия	Особенности при CYP2C19 PM/IM
Омепразол	Высокое	Значимое	Усиление риска
Эзомепразол	Высокое	Значимое	Усиление риска
Лансопразол	Среднее	Возможное	Усиление риска
Пантопразол	Низкое	Минимальное	Предпочтителен
Рабепразол	Низкое	Минимальное	Предпочтителен

Таблица 8
Клинические решения по выбору индивидуальных ИПП
Table 8
Clinical decisions on the choice of individual PPIs

Клиническая ситуация	Предпочтительный ИПП	Аргументы	Альтернативы	Уровень доказательности
ГЭРБ без эрозий	Омепразол/Рабепразол	Эффективность, доступность	Пантопразол	A
Эрозивный эзофагит	Эзомепразол, рабепразол	Высокая кислотосупрессия	Омепразол, Лансопразол	A
Язвенная болезнь	Любой ИПП	Сравнимая эффективность	–	A

Окончание таблицы 8

Клиническая ситуация	Предпочтительный ИПП	Аргументы	Альтернативы	Уровень доказательности
Профилактика НПВП-гастропатии (кроме клопидогрела)	Омепразол	Минимум взаимодействий с НПВП через CYP2C9	Эзомепразол, рабепразол	B
Эрадикация H. pylori	Эзомепразол/Рабепразол	Высокая кислотосупрессия	Пантопразол, омепразол	A
Пациенты на клопидогреле	Пантопразол/Рабепразол	Нет значимого взаимодействия с CYP2C19	–	B
Пожилые с полипрагмазией	Рабепразол	Минимум любых CYP-взаимодействий	Пантопразол	B
CYP2C19 PM/IM генотип	Рабепразол/Пантопразол	Независимость от генотипа	Эзомепразол	B
Длительная терапия	Любой ИПП в минимальной дозе	Снижение рисков	Step-down / On-demand	C

Примечание: уровни доказательности: А – систематические обзоры, метаанализы РКИ; В – отдельные РКИ, когортные исследования; С – наблюдательные исследования, экспертное мнение.

Все выше представленное позволяет предложить перечень клинических решений, который представлен в табл. 8.

Калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции (P-CAB)

Еще одним выводом проведенного анализа стало наличие растущего интереса и активного внедрения в клиническую практику новой группы ингибиторов протонной помпы – калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (P-CAB).

Анализ публикационной активности за последние годы свидетельствует о четко выраженной и устойчивой динамике роста интереса к классу калий-конкурентных блокаторов секреции кислоты (табл. 9). В период с 2020 по 2024 г. общее число публикаций увеличилось более чем в 4 раза – с 41 до 180, что отражает примерно 339% рост. Наиболее высокий уровень активности зафиксирован в 2024 г. Наблюдаемое снижение показателей в 2025 г., по-видимому, связано не с реальным спадом научно-го интереса, а с тем, что анализ охватывает лишь часть календарного года.

Основным драйвером публикационного роста является вонопропан. Его вклад в суммарное число публикаций увеличивался наиболее интенсивно – с 20 работ в 2020 г. до 78 в 2024 г., что закономерно формирует доминирующую роль этого препарата в общей динамике. Тегопропан и фексупропан демонстрируют стабильное и поступательное нарастание числа публикаций, отражая расширение их клинических программ. Ревапропан остается на относительно низком, но устойчивом уровне представленности в литературе. В то же время кеверпропан и зестапропан относятся к молекулам «второй волны»: их публикационная активность пока невысока, но имеет тенденцию к росту, что характерно для препаратов на ранних этапах клинической и пострегистрационной оценки.

Выявленные тренды хорошо коррелируют с ключевыми этапами развития класса P-CAB. Уже в 2020 г. наметился отчетливый рост интереса, обусловленный публикацией данных ранних клинических исследований и работ по фармакологическим

Таблица 9
Число публикаций по основным P-CAB препаратам (публикации в PubMed)
Table 9
Number of publications on major P-CAB drugs (PubMed publications)

Год	Vonoprazan	Tegoprazan	Fexuprazan	Revaprazan	Keverprazan	Zestaprazan	Другие	Итого
2020	20	9	6	3	1	1	1	41
2021	28	13	9	3	3	1	2	59
2022	38	19	13	4	6	3	4	87
2023	55	27	20	6	10	7	5	130
2024	78	35	27	6	14	12	8	180
2025	33	15	9	2	6	4	3	72

характеристикам новых молекул. В 2021 г. произошло расширение клинических программ, включая исследования II–III фаз, что сопровождалось увеличением числа фармакокинетических и фармакодинамических публикаций. Существенный качественный скачок наблюдался в 2023 г., когда были опубликованы крупные рандомизированные контролируемые исследования, в том числе пивотальные испытания по заживлению эрозивного эзофагита и оптимизации схем эрадикации *Helicobacter pylori*. Параллельно появились первые долгосрочные данные по безопасности и поддерживающей терапии, что стимулировало рост обзорных публикаций.

В 2024 г. структура публикаций сместилась в сторону метаанализов и сетевых сравнений, а также работ, посвященных регуляторным аспектам. Одобрения и расширение показаний для отдельных представителей P-CAB в ряде регионов сопровождалось активным обсуждением этих препаратов в контексте клинических рекомендаций, что дополнительно поддержало рост публикационной активности. В 2025 г. исследования и публикации продолжали появляться, однако корректная интерпретация годового тренда будет возможна только после учета всех работ, опубликованных в течение всего года.

Для всего направления P-CAB характерна выраженная региональная специфика: значительная часть первичных клинических данных по новым препаратам была получена в странах Азии, прежде всего в Японии и Южной Корее. В последующем фокус исследований постепенно сместился в сторону глобальных программ, международных метаанализов и сравнительных обзоров. Тематически публикации охватывают рандомизированные исследования эффективности при ГЭРБ и эрозивном эзофагите, схемы эрадикации *H. pylori*, вопросы фармакологии, а также долгосрочную безопасность. С практической точки зрения можно ожидать дальнейшего увеличения числа публикаций при условии продолжения постмаркетинговых исследований и накопления данных в западных популяциях.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 5 лет ингибиторы протонной помпы (ИПП) – препараты, которые когда-то казались универсальным решением для кислотозависимых заболеваний, –

оказались в центре научных дискуссий. Их эффективность не вызывает сомнений, но все чаще звучат вопросы о безопасности их длительного применения, оценке сопутствующих рисков и соответствия клиническим рекомендациям.

Применение ИПП глобально высоко, и спрос смещен в сторону дженериков. Профиль востребованности конкретных ИПП зависит от доступности препарата без рецепта, цены, системы возмещения затрат, взаимодействий с сопутствующей терапией, структуры оказания помощи и локальных клинических рекомендаций. В целом омепразол является стандартным выбором и остается лидером по востребованности в большинстве регионов мира за счет цены, широкой дженериковой линейки, длительного опыта клинического применения и обширной доказательной базы. В то же время применение пантопразола выше в стационарах и у кардиологических пациентов из-за меньшего влияния на CYP2C19, что снижает опасения по поводу взаимодействий с клопидогрелом, хотя имеющиеся доказательства такового весьма противоречивы.

В оценке взаимодействия ИПП с клопидогрелом до 2018 г. включительно следует выделить метаанализ, опубликованный в 2012 г., включивший исследования общим числом 159 998 пациентов [7]. Авторы обнаружили увеличение риска при совместном назначении ИПП и клопидогрела для КВНП (OR=1,27; 95% ДИ 1,13–1,42) и ОК с (OR=1,42; 95% ДИ 1,08–1,87), но не выявили повышения риска общей смертности (OR=0,92; 95% ДИ 0,82–1,04), кардиоваскулярной смертности (ШНП=1,30; 95% ДИ 0,91–1,86) и тромбоза стентов (ШНП=1,52; 95% ДИ 0,87–2,65). В том же году авторы из Швейцарии опубликовали систематический обзор, в котором отметили, что связь кардиоваскулярных рисков комбинированной терапии ИПП с клопидогрелом установлена в исследованиях низкого качества, не учитывающих конфаундинг, и пришли к выводу об отсутствии убедительных доказательств такой ассоциации. Комбинированная медикаментозная терапия ИПП с антиагрегантами (прежде всего с клопидогрелом) и антикоагулянтами содержит теоретическую (потенциальную) возможность возникновения нежелательных кардиоваскулярных явлений, однако польза такой комбинации в профилактике гастроинтестинальных кровотечений превышает риск.

В ответ на имеющиеся противоречивые результаты Американская коллегия кардиологии (АСС) в 2020 г. выпустила обновленные рекомендации [8], в которых признается обеспокоенность по поводу снижения эффективности клопидогрела при одновременном применении ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эксперты АСС отметили: «Однако, поскольку эти опасения не коррелируют с увеличением числа неблагоприятных клинических исходов, АСС рекомендует начинать или продолжать прием ИПП, включая омепразол, и избегать других нестероидных противовоспалительных препаратов при применении двух или более антитромботических средств».

Европейское общество кардиологии (ESC) придерживается аналогичного, но более либерального подхода к применению ИПП, чем АСС [9]. В обновленных рекомендациях 2023 г. по лечению острых коронарных синдромов ESC признает, что ИПП ингибируют CYP2C19, особенно омепразол и эзомепразол, и могут снижать фармакокинетический ответ на клопидогрел. Однако, как и АСС, они признают, что нет убедительных клинических доказательств повышенного риска неблагоприятных клинических исходов. Они также отмечают, что не наблюдалось взаимодействий между ИПП и аспирином, прасугрелом или тикагрелором.

Американская коллегия гастроэнтерологов и Канадская ассоциация гастроэнтерологов признают повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, связанный с антиагрегантными препаратами, в своих рекомендациях 2022 г. по ведению пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением и в перизндоскопический период, но не предлагают четкого и прямого указания на вариант индивидуального ИПП [11]. При этом в клиническом протоколе в Республике Беларусь указывается только пантопразол: «Защита ЖКТ ингибиторами протонного насоса (предпочтительно пантопразол)» (стр. 58) [12]. Аналогичная ситуация в Российской Федерации – Минздрав РФ, Клинические рекомендации: «При необходимости назначения ИПП пациентам, получающим клопидогрел, предпочтение следует отдавать пантопразолу» [13].

Потенциальный кардиоваскулярный риск, по научной обоснованности, одинаково вероятен у омепразола, пантопразола, лансопразола, эзомепразола, при этом с более высокой вероятностью у лиц, имеющих генетический полиморфизм метаболизма [14]. У РМ/ИМ клопидогрел менее эффективен: выше риск тромбоза стента / ИМ при стандартных дозах. ИПП-ингибиторы CYP2C19 (омепразол/эзомепразол) на фоне РМ/ИМ могут дополнительно уменьшать активацию клопидогрела: повышая клинический риск, особенно в популяциях с высокой долей РМ.

Практические рекомендации высокого уровня содержат следующие позиции. Стратегия в когортах с высокой долей РМ (например, Восточная Азия): рассматривать альтернативы клопидогрелу (тикагрелор/прасугрел) при допустимости. При необходимости ИПП избегать сильных ингибиторов CYP2C19; отдавать приоритет молекулам с меньшим взаимодействием и минимально эффективным дозам. Где генотипирование доступно: использовать результат CYP2C19 для индивидуализации антиагрегантной терапии и выбора ИПП.

Доля пациентов с пониженной активностью CYP2C19 существенно варьирует между этническими когортами. Это может усиливать клиническую значимость взаимодействий клопидогрела с ИПП.

Результаты на больших массивах данных показывают несколько иную картину. В систематическом обзоре с метаанализом, включившим 28 исследований с участием более 131 000 пациентов после ЧКВ, проанализировали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, включая комбинированную конечную точку (крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, MACE), инфаркт миокарда, сердечно-сосудистую смертность, а также желудочно-кишечные кровотечения. Авторы сравнили пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ИПП и получавших только клопидогрел. Совместное применение ИПП с клопидогрелом было связано с повышенным риском MACE на 30% (RR 1,30; 95% ДИ 1,15–1,48; $P<0,001$) и инфаркта миокарда более чем на 40% (RR 1,43; 95% ДИ 1,25–1,64; $P<0,001$). При этом особый интерес представляет анализ отдельных представителей класса ИПП, который продемонстрировал статистически значимо повышенный риск MACE у пациентов, принимавших пантопразол (RR 1,31; 95% ДИ 1,07–1,61, $P=0,01$) или лансопразол (RR 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54, $P<0,0001$), по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП. В скорректированных анализах риск неблагоприятных событий оказался в целом сопоставимым для большинства ИПП, тогда как для рабепразола достоверного увеличения риска MACE выявлено не было (HR 1,32; 95% ДИ 0,69–2,53, $P=0,40$). Хотя результаты по рабепразолу не были статистически «устойчивыми»

из-за ограниченности данных, он оказался единственным препаратом класса, не продемонстрировавшим значимого ухудшения сердечно-сосудистых исходов [15].

В масштабном когортном исследовании (29 572 пациента, из них 21 480 одновременно принимали ингибиторы протонной помпы и клопидогрел, а 8092 вошли в группу монотерапии клопидогрелом), проведенном в условиях реальной клинической практики, показано умеренное, но статистически значимое повышение риска развития MACE (основных сердечно-сосудистых событий) у пациентов, получавших одновременную терапию клопидогрелом и ингибитором протонной помпы. После статистической коррективки сопутствующих факторов комбинированная терапия в целом ассоциировалась с приблизительно 20% увеличением относительного риска развития крупных сердечно-сосудистых событий. Не было получено данных о преимуществе отдельных ИПП [16].

Недавний сетевой метаанализ оценил эффективность и безопасность одновременной терапии ИПП и клопидогрелом у пациентов после ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство) [17]. Авторы проанализировали данные рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных когортных работ, отобранных из ведущих электронных баз данных (16 исследований с общей численностью почти 146 000 пациентов). Основное внимание было уделено риску развития MACE при комбинации клопидогрела с различными ИПП, а также способности этих препаратов снижать риск желудочно-кишечных кровотечений. Полученные результаты показали выраженную неоднородность влияния различных ИПП на сердечно-сосудистые исходы при сочетании с клопидогрелом. Наиболее благоприятный профиль продемонстрировал рабепразол: его комбинация с клопидогрелом сопровождалась минимальным увеличением риска MACE, причем выявленный эффект не был статистически значимым (1,05, 95% ДИ 0,66–1,66). Наибольшее повышение риска было зафиксировано при применении лансопразола, который показал клинически значимую ассоциацию с ростом MACE (1,48, 95% ДИ 1,22–1,80). Эзомепразол, омепразол и пантопразол также были связаны со статистически значимым увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя степень этого повышения варьировала между препаратами (1,28, 95% ДИ 1,09–1,51 для эзомепразола; 1,23, 95% ДИ 1,07–1,43 для омепразола; 1,38, 95% ДИ 1,18–1,60 для пантопразола) [17].

Анализ вторичной конечной точки выявил, что не все ИПП одинаково снижают риск желудочно-кишечных кровотечений. Эзомепразол, омепразол и пантопразол продемонстрировали выраженный защитный эффект в отношении ЖКТ, снижая вероятность кровотечений примерно на 70%. При этом лансопразол, несмотря на рост сердечно-сосудистого риска, не обеспечивал сопоставимого гастропротективного эффекта (0,74, 95% ДИ 0,24–2,26), что существенно снижает его клиническую ценность в данной популяции пациентов. Авторы пришли к выводу, что сочетание лансопразола с клопидогрелом у пациентов после ЧКВ является наименее предпочтительной стратегией, поскольку оно сопровождается значительным увеличением риска MACE без убедительной защиты от желудочно-кишечных осложнений. В то же время рабепразол оказался наиболее нейтральным с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности, что делает его потенциально оптимальным выбором при необходимости гастропротекции у пациентов, получающих клопидогрел.

Важно отметить, что сетевой метаанализ является способом статистического сравнения нескольких методов лечения, который позволяет сделать более точные

выводы об их относительной эффективности и безопасности. При этом данный сетевой метаанализ стал первым исследованием такого формата, позволившим ранжировать отдельные ИПП по соотношению сердечно-сосудистого риска и гастропротективной эффективности при совместном применении с клопидогрелом. Полученные данные имеют большую практическую значимость и поддерживают концепцию дифференцированного подхода к выбору ИПП у пациентов после ЧКВ, исходя не только из риска желудочно-кишечных кровотечений, но и из потенциального влияния на эффективность антитромбоцитарной терапии.

Таким образом, несмотря на теоретические преимущества пантопразола в минимизации лекарственных взаимодействий, данные серии метаанализов реальной клинической практики не показывают его значимого превосходства над другими ИПП в снижении частоты МАСЕ, что требует дальнейших рандомизированных исследований. Указанная выше первостепенная востребованность пантопразола в госпитальном звене, как более безопасного, имеет неопределенную доказательность и, вероятно, обусловлена другими немедицинскими факторами, например лоббированием интересов, но не клинической целесообразностью.

На этом фоне особый интерес представляют данные о представителях нового класса – калий-конкурентных блокаторов кислотной продукции (P-CAB), в частности вонопразана и тегопразана. Эти препараты рассматриваются как перспективная альтернатива ИПП. Их действие отличается более выраженным и стабильным подавлением секреции кислоты и не зависит от метаболизма через CYP2C19, что обеспечивает более предсказуемый клинический эффект независимо от генетического профиля пациента. Это объясняется тем, что P-CAB в основном метаболизируются через CYP3A4. В результате устраняется один из ключевых источников межиндивидуальной вариабельности и лекарственных взаимодействий, характерных для ИПП [24]. С клинической точки зрения это делает препараты данного класса особенно привлекательными при сопутствующей терапии клопидогрелом, у пациентов с недостаточным ответом на ИПП или с высоким риском вариабельности эффекта, обусловленной генетическими и этническими особенностями, а также при полипрагмазии.

Несмотря на то, что ИПП на протяжении многих лет остаются золотым стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний желудка, их фармакокинетические и фармакодинамические особенности накладывают ряд клинически значимых ограничений. Одним из недостатков ИПП является отсроченное развитие эффекта. Для достижения оптимального подавления секреции кислоты требуется несколько дней непрерывного приема: в среднем от 3 до 5 суток. Это связано, во-первых, с тем, что ИПП являются пролекарствами и требуют активации в кислой среде париетальных клеток, а во-вторых, с динамичной природой самой H^+/K^+ -АТФазы, которая непрерывно переходит из активного в неактивное состояние. В результате эффективность терапии зависит от количества активных ферментных молекул, что делает необходимым индивидуальный подбор дозы и режима приема [19].

Клиническим следствием этого медленного начала действия является недостаточный контроль симптомов ГЭРБ на ранних этапах терапии. По данным клинических исследований, первая доза ИПП не обеспечивает адекватного купирования симптомов примерно у 2/3 пациентов с ГЭРБ, а у половины жалобы могут сохраняться даже спустя 3 дня лечения [20]. Кроме того, существует группа пациентов, у которых симптомы полностью не купируются даже после завершения стандартного

курса терапии ИПП, что формирует клиническое понятие рефрактерной ГЭРБ. На выраженность и предсказуемость эффекта ИПП также оказывает влияние межиндивидуальная вариабельность метаболизма, в частности полиморфизм фермента CYP2C19, участвующего в их биотрансформации. Это может приводить как к снижению эффективности, так и к вариабельности экспозиции препарата у разных пациентов. Дополнительным ограничением является сниженная эффективность ИПП в подавлении ночной кислотной продукции [21].

С целью преодоления указанных ограничений предпринимались попытки оптимизировать фармакокинетику ИПП прежде всего за счет увеличения их времени нахождения в плазме крови. Так, разработка пролекарства омепразола с пролонгированным действием (AGN201904 Z) позволила добиться более длительного антисекреторного эффекта: при применении в дозе 600 мг у здоровых добровольцев препарат демонстрировал более продолжительное действие по сравнению с эзомепразолом в дозе 40 мг. В дальнейшем были созданы молекулы с более низкой скоростью метаболизма, такие как эзомепразол и декслансопразол, что также способствовало более продолжительной блокаде H^+/K^+ -АТФазы.

Появление в клинической практике P-CAB представляет собой новый этап развития антисекреторной терапии. За счет обратимого ингибирования как активной, так и неактивной формы H^+/K^+ -АТФазы, а также длительного периода полувыведения они обеспечивают более быстрое и стабильное подавление кислотопродукции по сравнению с ИПП и позволяют эффективно контролировать ночной кислотный рефлюкс. Кроме того, P-CAB в отличие от ИПП не требуют активации и стабильны в кислой среде, что позволяет принимать их в любое время независимо от приема пищи.

В клинических исследованиях было продемонстрировано превосходство P-CAB над традиционными ИПП в подавлении ночной секреции кислоты, а также отсутствие клинически значимой зависимости эффективности от фенотипа CYP2C19 [22]. Так, в метаанализе 37 исследований оценивались изменения фармакокинетики прогуанила, субстрата CYP2C19, при совместном применении с вонопропаном, тегопропаном и эзомепразолом [23]. При применении эзомепразола было выявлено умеренное увеличение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) прогуанила, без клинически значимых изменений максимальной концентрации (C_{max}). В то же время системная экспозиция его активного метаболита – циклогуанила – значительно снижалась, что отражает влияние на метаболические пути через CYP2C19. Сравнительный анализ показал, что при совместном применении прогуанила с тегопропаном подобных изменений не наблюдалось, тогда как комбинации с вонопропаном или эзомепразолом приводили к увеличению экспозиции прогуанила и снижению уровня циклогуанила, причем эффект был наиболее выражен для эзомепразола.

На момент данной публикации в Республике Беларусь зарегистрирован первый препарат группы калий-конкурентных блокаторов кислотной секреции – тегопропан, что открывает новые перспективы в лечении пациентов с ГЭРБ и другими кислотозависимыми заболеваниями в клинической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До 2020 г. ИПП являлись золотым стандартом при ГЭРБ, язвенной болезни, профилактике НПВП-гастропатий. Они считались безопасными при длительном применении, часто назначались «на всякий случай» в стационарах, при полипрагмазии, у пожилых.

Однако за последние 5 лет, в период с 2020 по 2025 г., подход к применению ИПП существенно изменился. Получено подтверждение рисков длительного применения ИПП: дисбиоз и инфекции, остеопороз и переломы, неврологические последствия, дефицит витамина В12 и железа, лекарственные взаимодействия. В новых клинических рекомендациях сформировались более взвешенные и ограничительные подходы к назначению ИПП. Предложены стратегии снижения дозы (step-down) и применения по требованию (on-demand) после достижения контроля симптомов ГЭРБ. При профилактике НПВП-гастропатий подчеркивается необходимость четкого ограничения длительности терапии и отказа от необоснованного продолжения приема ИПП. Существенный акцент сделан на регулярном пересмотре показаний к терапии – каждые 4–8 недель – с оценкой необходимости ее продолжения, модификации или отмены. Кроме того, в клиническую практику активно внедряются новые калий-конкурентные блокаторы кислотной продукции, обладающие рядом фармакологических преимуществ и представляющие перспективную альтернативу традиционным ИПП.

Назначение кислотосупрессивной терапии должно быть четко обосновано в медицинской документации с указанием показаний, предполагаемой длительности лечения и плана деэскалации или отмены. При стабильной симптоматике следует активно рассматривать альтернативные стратегии, включая переход на режим приема по требованию. Кроме того, при терапии продолжительностью более 8 недель рекомендуется лабораторный мониторинг потенциальных дефицитов, в частности витамина В12, магния и железа, что соответствует современному пониманию баланса эффективности и безопасности лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baron H.J. The Discovery of Gastric Acid. *Gastroenterology*. 1979;76(Issue 5):1:1056–1064. doi: 10.1016/S0016-5085(79)91338-6
2. Luo H., Fan Q., Xiao S., et al. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:537. doi: 10.1186/s12913-018-3358-5
3. Drug Use Among Seniors in Canada. 2016. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; 2018. 65 p.
4. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1085–1086. doi: 10.1038/ajg.2016.166
5. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–196. doi: 10.5056/jnm18001
6. Malki M.A., Pearson E.R. Drug–drug–gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2020;20:355–366. doi: 10.1038/s41397-019-0122-0
7. Huang B. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Med. Res*. 2012;43(Issue 3):212–224.
8. Kumbhani D., et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;77:629–658.
9. Byrne R.A., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2023;44:3720–3826.
10. Urban P., et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur. Heart J*. 2019;40:2632–2653.
11. Abraham N.S., et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of gastroenterology clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. *Am. J. Gastroenterol*. 2022;117:542–558.
12. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of myocardial infarction and unstable angina. Appendix 2 to the institution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus by 16.06.2017 No 59. Minsk; 2017. (in Russian)
13. Lyalyukova E.A., Tereshchenko Yu.V., Chernysheva E.N., Lyalyukov A.V. Choosing a proton pump inhibitor from the perspective of efficacy and safety in a particular patient. *Physician*. 2020;8:15–25. (in Russian)
14. Marakhouski Y., Zharskaya O. Combined drug therapy with proton pump inhibitors with anticoagulants, antiplatelet agents and domperidone. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(2):265–279. (in Russian)
15. Lee D., Kim J. S., Kim B. J., et al. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e27411. doi: 10.1097/MD.00000000000027411

16. Algabbani A.M., Almohareb S.N., Alrwisan A.A. Assessing Impact of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel on Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2025;34(10):e70226. doi: 10.1002/pds.70226
17. Ai M.-Y., Chen Y.-Z., Kuo C.-L., Chang W.-L. A network meta-analysis: evaluating the efficacy and safety of concurrent proton pump inhibitors and clopidogrel therapy in post-PCI patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024;11:1385318. doi: 10.3389/fcvm.2024.1385318
18. Kropova O.E., Shindina T.S., Maksimov M.L. The use of proton pump inhibitors and related risks. *RMZh.* 2017;17:1258–1261. (in Russian)
19. Hunt RH, Scarpignato C. Potent Acid Suppression with PPIs and P-CABs: What's New? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018 Dec;16(4):570–590.
20. Yuan Y, Wang C, Yuan Y, Hunt R. The proportion of patients who are free of reflux symptoms during the initial days of treatment with proton pump inhibitors (PPIs) in GERD trials: A metaanalysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):A–174.
21. Piche T, Galmiche JP. Pharmacological targets in gastrooesophageal reflux disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97(6):333–41.
22. Yang E, Kim S, Kim B, Kim B, Kim Y, Park SS, Song GS, Yu KS, Jang IJ, Lee S. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jul;88(7):3288–3296.
23. Liu J, Hahn J. Clinical pharmacokinetics of potassium competitive acid blockers: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Jul 8;16:1580969.
24. Maev I.V., Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Fomenko A.K. The realities and prospects of using potassium-competitive acid blockers in gastroenterology. *Therapeutic archive.* 2025;97(8):611–617. (in Russian)