

Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции

О.Д.Остроумова[✉], А.П.Переверзев

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Начиная со 2-й половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста, что обуславливает актуальность профилактики и лечения большого количества возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе неврологических. Одним из возможных факторов риска развития деменции и болезни Альцгеймера является прием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Авторами проведен поиск и анализ данных о связи между приемом ИПП и развитием деменции, результат которого представлен в данной статье. Выявлено, что ИПП могут влиять на продукцию β -амилоида, они изменяют активность β -секретазы 1 и γ -секретазы – двух ферментов, отвечающих за деградацию белка-предшественника β -амилоида, что приводит к увеличению образования β -амилоида. Также показано, что развитие когнитивных нарушений при приеме ИПП может быть опосредовано дефицитом витамина B₁₂. На основании полученных данных с целью разработки предложения по снижению риска развития когнитивных нарушений и деменции у пациентов с сопутствующими факторами риска проведен анализ физико-химических свойств различных ИПП, который позволил выделить пантопразол как один из наиболее оптимальных препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов, имеющих высокий риск возникновения/прогрессирования когнитивных нарушений и деменции.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, пантопразол, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171

Review

Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk

Olga D. Ostroumova[✉], Anton P. Pereverzev

Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

During the last half of the 20th century change of population age structure with constant increase of elderly and senior age population is observed all over the world. It determines the importance of prevention and treatment of great number of age-associated diseases including neurological ones. Proton pump inhibitors (PPI) use is one of possible risk factors for dementia and Alzheimer's disease development. The authors have performed research and data analysis on association of PPI use and dementia development. Acquired results are presented in the article. It has been shown that PPI use may influence β -amyloid production as they change b-secretase 1 and γ -secretase activity – the enzymes responsible for β -amyloid precursor protein degradation, that results in increase of β -amyloid production. It was also demonstrated that cognitive impairment development in PPI use may be mediated by vitamin B₁₂ deficit. Also the authors performed analysis of different PPI physical and chemical properties in order to develop suggestions on cognitive impairment risk decrease in patients with contributing risk factors. The performed analysis allowed to identify pantoprazole as one of the most appropriate medications for gastrointestinal disease treatment in patients with high risk of cognitive impairment and dementia development/progression.

Key words: proton pump inhibitor, pantoprazole, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease.

For citation: Ostroumova O.D., Pereverzev A.P. Influence of proton pump inhibitors on cognitive function and dementia risk. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171

Начиная со 2-й половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли людей пожилого и старческого возраста, что обуславливает актуальность профилактики и лечения большого числа возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе неврологических и нервно-психических нарушений [1].

Деменция является одной из ведущих патологий среди заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). По данным европейских эпидемиологических исследований, деменция наблюдается у 6–7% людей старше 65 лет [1], а общее число людей с деменцией во всем мире составляет около 24 млн человек, и согласно существующим прогнозам может достигнуть 42 млн в 2020 г. и 81 млн в 2040 г. [3]. Актуальность данной проблемы также обусловлена тем, что при деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность, нуждается в постороннем уходе. Это увеличивает финансовую, психологическую нагрузку на бюджет государства и родственников.

Существует несколько причин развития деменции: нейродегенеративные заболевания, сосудистая патология, токсические и дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции и ряд других [1]. Кроме того, имеются свиде-

тельства, указывающие на связь между приемом некоторых лекарственных средств (ЛС) и риском возникновения деменции.

В 2016 г. были опубликованы результаты кросс-секционного исследования, проведенного A.Nevado-Holgado и соавт. [2], по влиянию фармакотерапии различных ЛС на когнитивные функции. В исследование вошли участники биобанка Великобритании в возрасте 37–73 лет при плановом посещении медицинских учреждений в течение 2006–2010 гг. В общей сложности в исследовании приняли участие 502 647 больных, проходивших тестирование когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции), из 21 центра. Для теста словесно-числовых рассуждений участникам было предложено решить как можно больше вопросов с множественным выбором (максимум 13) в течение 2 мин, после чего оценивалось количество правильных ответов. Оценка памяти проводилась с помощью так называемого теста соответствия пар, в котором участники в течение 5 с должны были запомнить 6 пар фигур и их месторасположение, после чего регистрировалось общее количество ошибок, возникающих при сопоставлении. Тест на время реакции проводился путем измерения интервала времени, через который

Таблица 1. Описание наиболее часто встречающихся нежелательных реакций, ассоциированных с приемом ИПП, которые зарегистрированы в международной базе данных нежелательных реакций ВОЗ VigiBase (абсолютное количество сообщений). Дата обращения: 05.11.2018
 Table 1. Characteristics of the most frequent adverse effects associated with proton pump inhibitors use registered in the WHO Programme for International Drug Monitoring VigiBase (absolute number of reports). Presentation date: 05.11.2018

Описание нежелательных реакций	Омепразол (1984–2018 гг.)	Эзомепразол (2000–2018 гг.)	Пантопризол (1996–2018 гг.)	Лансопризол (1993–2018 гг.)	Рабепразол (1999–2018 гг.)
Всего сообщений	82 391	71 299	40 801	36 271	13 841
Общее число пациентов в возрасте 65–74 лет	11 569 (14%)	8350 (12%)	4762 (12%)	4030 (11%)	1759 (13%)
Общее число пациентов в возрасте 75 лет и старше	10 263 (12%)	7694 (11%)	4401 (11%)	3768 (10%)	1401 (10%)
Деменция	67	113	17	8	5
Деменция альцгеймеровского типа	15	102	10	2	1

участник исследования фиксировал идентичные изображения. За результат принимали среднее время реакции 8 испытаний с правильной идентификацией пар совпадений. Авторами оценивалось влияние на когнитивные функции противопаркинсонических, противоэпилептических ЛС, нейролептиков, антидепрессантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антиаритмиков, антиагрегантов, антикоагулянтов, H_1 -гистаминоблокаторов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, селективных β_2 -агонистов, м-холиноблокаторов, H_2 -гистаминоблокаторов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также ЛС, влияющих на моторику желудка, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, ЛС для лечения сахарного диабета 1 и 2-го типа и ряда других [2]. Большинство ЛС (262 из 368) не показало статистически значимого влияния на когнитивные функции, однако у целого ряда ЛС обнаружено негативное влияние на состояние когнитивных функций. Так, на фоне лечения широко назначаемым препаратом из группы ИПП омепразолом обнаружено снижение способности пациентов к словесно-числовым рассуждениям – 0,11 (95% доверительный интервал – ДИ 0,15–0,06), памяти – 0,08 (95% ДИ 0,12–0,04), скорости реакции – 5 (95% ДИ 6–3) по сравнению с пациентами, не принимающими данное ЛС. Другой ИПП – лансопризол также показал негативное влияние на когнитивные функции в тестах словесно-числовых рассуждений и скорости реакции ($p < 0,005$) [2].

Дальнейший анализ открытых информационных источников показал, что прием ИПП помимо снижения когнитивной функции может быть ассоциирован с риском развития деменции (в том числе сосудистой), а также болезни Альцгеймера, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [4–16]. В 2013 г. N.Badiola и соавт. [17] впервые показали влияние лансопризола и других ИПП на продукцию β -амилоида, используя клеточные и животные модели. Они предположили, что ИПП изменяют активность β -секретазы 1 и γ -секретазы – двух ферментов, отвечающих за деградацию белка-предшественника β -амилоида, что приводит к увеличению образования β -амилоида [17]. Также было показано, что ИПП могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и блокировать АТФ-зависимые вакуольные протонные помпы, что приводит к повышению pH микроглиальных лизосом и снижению деградации β -амилоида за счет микроглиального фагоцитоза [24, 25]. Еще одним патогенетическим механизмом развития деменции на фоне терапии ИПП является накопление в головном мозге олигомеров β -амилоида, формирующих нерастворимые бляшки, которые потенцируют образование цитотоксических провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что, в свою очередь, опосредованно приводит к нейродегенерации и нарушает функцию головного мозга с преимущественным поражением гиппо-

кампа и ассоциативной части неокортекса за счет нейропластического механизма [4–8, 17, 26].

Полученные экспериментальные сведения особенно актуальны для пациентов пожилого и старческого возраста, длительно принимающих ИПП, ввиду риска развития, прогрессирования болезни Альцгеймера или ухудшения течения ее симптомов.

Более того, развитие когнитивных нарушений может быть также опосредовано дефицитом витамина B_{12} [27–34]. Так, в нескольких работах было показано, что возможными причинами снижения когнитивных функций на фоне нехватки витамина B_{12} являются атрофические изменения коры головного мозга и повреждение белого вещества вследствие демиелинизации [32], нарушения синтеза ДНК и накопление гомоцистеина и/или метилмалоновой кислоты, обладающих нейротоксическим действием [30, 36, 37]. Другими потенциальными причинами возникновения деменции на фоне приема ИПП, по данным литературы, является гипонатриемия или гипомagneмия [9, 10].

В международной базе данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 05.11.2018 зарегистрирована целая серия сообщений о случаях деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера на фоне применения ИПП (табл. 1).

Как видно из табл. 1, максимальное количество сообщений о развитии деменции и, в частности, деменции альцгеймеровского типа, зарегистрировано для омепразола и эзомепразола.

Актуальность проблемы развития деменции на фоне применения ИПП обусловлена также тем фактом, что данная группа препаратов является одной из наиболее часто применяемых в клинической практике. Количество назначений ИПП с 2009 по 2013 г. выросло с 146 до 164 млн [23]. При этом в ряде исследований было показано, что 25–70% пациентов применяют ИПП в несоответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, особенно это характерно для пациентов пожилого и старческого возраста [38–43].

В настоящей статье изложены результаты проведенного поиска данных о связи между приемом ИПП и развитием деменции. Найденные материалы структурированы и представлены в статье в соответствии с дизайном исследований: исследования типа случай-контроль, когортные исследования, систематические обзоры и метаанализы.

Исследования типа случай-контроль

A.Herghelegiu и соавт. [11] провели одноцентровое исследование типа случай-контроль, в котором сравнили группу из 74 пациентов в возрасте 65 лет и старше, длительно принимающих ИПП (более 6 мес в год и более 3 последовательных лет), с равной по количеству контрольной группой пациентов, их не принимавших. Критериями исключения были: наличие деменции в анамнезе, гипотиреоз,

хроническое злоупотребление алкоголем, болезнь Паркинсона, терминальное состояние пациента. Ввиду того что возраст является одним из важнейших факторов риска, средний возраст был сопоставим у пациентов контрольной и основной групп. Период наблюдения составил 8 мес. Когнитивный статус оценивался с помощью теста Mini Mental State Examination (MMSE) и теста рисования часов. Максимальное количество баллов в тесте MMSE – 30. Если пациент набирал по тесту 25 баллов и менее, то это могло свидетельствовать о наличии у него деменции. Тест рисования часов – краткий тест, оценивающий внимание, планирование, абстрактное мышление, визуальную память и способность к воспроизведению изображения, оптико-кинестетическую организацию движения. Максимальное количество баллов в тесте рисования часов – 10. Нормальным считался результат 6 баллов и более. Большинство пациентов принимали омега-3 (58,10%). Другими ИПП, которые принимали пациенты, были пантопразол (16,21%), эзомепразол (13,51%), лансопразол (12,16%). Число пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией в группе наблюдения и контроля было сопоставимым.

Баллы, которые набирали пациенты группы наблюдения по результатам MMSE (в среднем 29 баллов) и теста рисования часов (в среднем 8 баллов), были статистически значимо ниже ($p=0,004$ и $p=0,02$ соответственно), чем у пациентов группы контроля (27 и 7 баллов соответственно). Статистический анализ по подгруппам не выполнялся ввиду малой выборки.

Таким образом, авторами был сделан вывод о наличии статистически значимой связи между длительным приемом ИПП и повышенным риском развития деменции у пожилых пациентов [11].

В другой работе, выполненной A.Booker и соавт. [12], был получен диаметрально противоположный результат – статистически значимое снижение риска деменции на фоне применения ИПП [12]. Так, авторами было проведено исследование типа случай-контроль, в котором использовались материалы базы данных Disease Analyzer database (IMS Health). Для анализа были взяты данные 11 956 человек в возрасте 70–90 лет с впервые установленным диагнозом деменции (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10: сосудистая деменция – F01, деменция неуточненная – F03 или болезнь Альцгеймера – G30) за 4 года (01.2010–12.2014). В качестве контроля отобрано равное число пациентов такого же возраста, пола и типа страховки, получающих лечение у одного терапевта. Исследователи выяснили, что применение ИПП, статинов, антигипертензивных ЛС было ассоциировано со сниженным риском деменции: отношение пределов функций риска (ОПР) 0,94 (95% ДИ 0,90–0,97, $p=0,0008$), 0,96 (95% ДИ 0,91–1,00, $p=0,0458$) и 0,96 (95% ДИ 0,94–0,99, $p=0,0070$) соответственно [12]. Однако данное исследование имеет ряд ограничений. Так, одним из критериев включения пациентов в данное исследование был диагноз деменции, который кодировался в базе данных в соответствии с кодом МКБ. Однако терапевты, которые его выставляли, не всегда могли точно определить тип деменции, и потому многие пациенты имели сразу несколько кодов. Соответственно, оценить влияние факторов риска на различный тип деменции не представлялось возможным. Также авторами исследования не проводился анализ данных нейропсихиатрического исследования и приверженности пациентов назначенной терапии.

Когортные исследования

В.Наенш и соавт. [13] использовали данные долговременного многоцентрового когортного исследования ($n=3327$), в котором пациентов наблюдали на протяжении 72 мес (4 посещения по 18 мес) терапевт и нейропсихолог. Каждому пациенту проводили нейропсихологическое

Таблица 2. Сравнение физико-химических свойств различных ИПП, влияющих на способность их проникновения через ГЭБ [19, 20]				
Table 2. Comparison of physical and chemical profile of different proton pump inhibitors influencing their ability to penetrate the blood-brain barrier [19, 20]				
ИПП	Молекулярная масса, дальтон	Объем распределения, л/кг	Липофильность	Субстрат эффлюксного переносчика
Омепразол	345,416	0,3	LogP=2,23	P-gp
Эзомепразол	345,416	0,22	LogP=0,6	–
Лансопразол	369,361	0,5	LogP=1,9	P-gp
Рабепразол	359,443	н/д	LogP=0,6	–
Пантопразол	383,37	0,15	LogP=0,5	P-gp, BCRP

Примечание: н/д – нет данных, P-gp – р-гликопротеин, BCRP – протеин резистентности рака груди.

тестирование, которое, в соответствии с руководством по диагностике и статистическому учету психических заболеваний IV пересмотра (DSM-IV) и МКБ-10, включало структурированное интервью для диагностики деменции альцгеймеровского типа, мультиинфарктной деменции и деменции иной этиологии (SIDAM). Данный инструмент содержит батарею нейропсихологических тестов, включающую 55-балльную шкалу SIDAM-когнитив (SISCO), в том числе 30-балльный MMSE, базовую активность (шкала SIDAM ADL) и шкалу Natchinski-Rosen. Информация о когнитивном статусе пациентов, которые по какой-то причине были недоступны, заполнялась на основании данных опроса родственников или иных лиц, непосредственно общающихся с пациентом, с использованием структурированной шкалы глобального ухудшения когнитивных функций (Global Deterioration Scale) и подшкал «изменения ежедневной активности» и «изменения привычек» из шкалы деменции Блессда (Blessed Dementia Scale). Также большинству пациентов определяли генотип апополипротеина E4 (ApoE4) [13].

Авторами было выявлено, что пациенты, длительно принимающие ИПП, имеют значительно более высокий риск развития деменции и болезни Альцгеймера в сравнении с лицами, не принимающими ИПП: ОПР 1,38 (95% ДИ 1,04–1,83) – для деменции и ОПР 1,44 (95% ДИ 1,01–2,06) – для болезни Альцгеймера. Другими факторами риска развития деменции были: наличие аллелей ApoE4 (ApoE4), депрессия, сахарный диабет, инсульт и возраст. Пол, уровень образования, полипрагмазия, ишемическая болезнь сердца не оказывали значительного влияния на риск развития деменции. Поправка на прием пациентом другого ЛС, который потенциально может быть ассоциирован с риском развития деменции (например, антихолинэргические ЛС), привела к сопоставимым с изначальными (без поправки) результатам (ОПР 1,36, 95% ДИ 1,03–1,81, $p=0,03$). Сами же антихолинэргические ЛС, как и ожидалось, также повышали риск развития деменции (ОПР 1,65, 95% ДИ 1,23–2,21, $p=0,001$). ИПП также повышали риск развития болезни Альцгеймера (ОПР 1,44, 95% ДИ 1,01–2,06, $p=0,04$) [13].

Сотрудники той же научной группы (W.Gomm и соавт.) провели другое большое (73 679 субъектов в возрасте 75 лет и старше) проспективное когортное исследование. Одним из критериев включения было отсутствие деменции на момент включения в исследование. Диагноз деменции выставлялся на основании наличия в данных о пациенте следующих кодов по МКБ-10: G30, F00, F01, F03, F05.1, G31.1, G31.82, G31.9. Валидированным диагнозом деменции считался, если о нем сообщалось по крайней мере в 2 из 6 кварталах 18-месячного периода времени. Анализ подтипов деменции не проводился. Результаты данной работы также подтвердили выводы о повышенном риске развития деменции у пациентов, принимающих ИПП (ОПР 1,44, 95% ДИ 1,36–1,52, $p<0,001$) [7].

В другом проспективном когортном исследовании, проведенном S.Tai и соавт. [15] с участием лиц азиатской расы

($n=15\,726$ пациентов), также была выявлена связь между приемом ИПП и риском развития деменции (скорректированное отношение рисков – СОР 1,22, 95% ДИ 1,05–1,42) [15].

Однако S.Gray и соавт. [14] провели проспективное популяционное когортное исследование лиц ($n=3484$) в возрасте 65 лет и старше, в котором показали отсутствие статистически значимой связи между приемом ИПП и риском развития деменции или болезни Альцгеймера. Длительность приема ИПП также не была ассоциирована с повышенным риском развития деменции [14]. В данной работе пациентам каждые 2 года проводился скрининг с помощью инструмента для скрининга когнитивной функции (Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI) на предмет деменции (≤ 85 баллов) с последующим расширенным обследованием членами мультидисциплинарной команды в случае положительного результата. В среднем через 7,5 года наблюдения у 827 (23,7%) испытуемых развилась деменция (у 670 возможна или вероятно болезнь Альцгеймера). Прием ИПП не был ассоциирован с повышенным риском деменции ($p=0,66$). Риск развития деменции при применении специфических кумулятивных доз ИПП в сравнении с пациентами, не принимавшими ИПП, оценивался для 365 общих стандартных суточных доз – ОССД (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,65–1,18), 1,095 ОССД (ОПР 0,99, ДИ 0,75–1,30) и 1,825 ОССД (ОПР 1,13, ДИ 0,82–1,56), что соответствовало приблизительно 1, 3 и 5 годам ежедневного применения соответственно; СОР для тех же доз составило 0,87 (95% ДИ 0,65–1,18), 0,99 (95% ДИ 0,75–1,30) и 1,13 (95% ДИ 0,82–1,56) соответственно. Сходные результаты были получены и для болезни Альцгеймера ($p=0,77$) [14].

Систематические обзоры и метаанализы

Систематический обзор, проведенный R.Batchelor и соавт. [16], показал, что в 4 из 11 исследований изучалась связь между приемом ИПП и развитием деменции, а в 7 – связь между приемом ИПП и острым нарушением когнитивных функций. В 3 из 4 работ по изучению связи между приемом ИПП и развитием деменции было показано увеличение риска деменции в 1,4 раза (95% ДИ 1,36–1,52, $p<0,001$), в последней – ее отсутствие (ОР деменции на фоне приема ИПП 0,94, 95% ДИ 0,90–0,97, $p=0,0008$). В большинстве других работ, вошедших в систематический обзор, также было выявлено наличие слабой положительной связи. Однако авторами систематического обзора отмечается наличие потенциального конфликта интересов и методологических недостатков (в частности, не учитывалось наличие факторов риска развития деменции). Для уточнения связи между приемом ИПП и деменцией необходимо проведение долгосрочных исследований, которые бы исключали систематические ошибки и необъективность [16].

Все ли ИПП одинаково влияют на когнитивную функцию? Этот вопрос пока не имеет окончательного ответа. Однако негативное влияние некоторых представителей класса ИПП на когнитивные функции связывают с их способностью проникать через ГЭБ [24, 25]. Поэтому одним из

способов снижения риска негативного влияния ИПП на когнитивные функции и снижения риска деменции является применение ИПП, не проникающих через ГЭБ [24, 25].

Способность ЛС проникать через ГЭБ напрямую зависит от объема распределения, липофильности вещества, размера молекулы, а также является ли ЛС субстратом Р-гликопротеина или иного эффлюксного переносчика. В табл. 2 представлены сравнительные характеристики различных ИПП, влияющие на их способность проникать через ГЭБ.

Очевидно, что в силу низкой липофильности ($\text{LogP}=0,5$) наименьшего среди проанализированных ИПП объема распределения ($0,15 \text{ л/кг}$) пантопразол обладает очень малой вероятностью проникновения через ГЭБ. Наличие в ГЭБ Ргр и ВСРР (пантопразол – субстрат данных) препятствует проникновению данного вещества в ЦНС. Эти факты подтверждаются результатами, полученными А. Sigaroudi и соавт. [18], которые измеряли концентрацию пантопразола в цереброспинальной жидкости и плазме крови. Ученые выяснили, что средняя концентрация данного ЛС в цереброспинальной жидкости составила $7,03 \text{ нг/мл}$ (межквартильный диапазон $2,38\text{--}29,0 \text{ нг/мл}$), что составило в среднем $2,22\%$ ($1,58\text{--}4,47\%$) от его концентрации в плазме крови [389 нг/мл (межквартильный диапазон $87,1\text{--}1112 \text{ нг/мл}$)]. Авторами делается вывод о том, что даже те незначительные количества препарата, которые в силу малой молекулярной массы попали в ЦНС, не окажут значительное влияние на продукцию и обмен β -амилоида [18].

Другим возможным способом повышения безопасности применения ИПП у пациентов с деменцией является снижение риска развития нежелательных побочных реакций вследствие потенциальных межлекарственных взаимодействий. Возможно развитие фармакокинетического взаимодействия между ИПП и антидементными ЛС на уровне печеночного метаболизма, которое может привести к изменению концентрации того или иного ЛС в крови, а значит, изменению их эффективности. В данном аспекте также положительно выделяется пантопразол ввиду его незначительного влияния на активность изоферментов CYP1A, 2C, 3A [22].

Таким образом, в силу своих физико-химических свойств пантопразол является одним из наиболее оптимальных препаратов для лечения различных гастропатий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов, имеющих высокий риск возникновения/прогрессирования когнитивных нарушений и деменции. Среди генериков пантопразола, зарегистрированных на рынке Российской Федерации, можно выделить препарат Нольпаза, производимый АО «КРКА, д.д., Ново место», как один из оптимальных по соотношению цена/качество.

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что, несмотря на достаточно противоречивые данные, имеется потенциальная связь между приемом ИПП и риском развития деменции, который необходимо обязательно учитывать, назначая данную группу ЛС пациентам, имеющим другие факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции (например, пожилой и старческой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др.). Среди всех ИПП можно выделить пантопразол, который в силу своих физико-химических свойств является одним из наиболее оптимальных препаратов для лечения различных гастропатий и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов, имеющих высокий риск возникновения когнитивных нарушений и деменции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 3-e. Moscow: MEDpress-inform, 2011 (in Russian).]
2. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016; 6 (11): e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177
3. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
4. Yuan M, Xie X, Cao WF et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Dementia: is There a Link? *Med Princ Pract* 2018. DOI: 10.1159/000494461
5. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf* 2018. DOI: 10.1007/s40264-018-0704-9
6. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (7): 1295–1302. DOI: 10.1111/jgh.13737
7. Gomm W, von Holt K, Thome F et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 410–16.
8. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Pathopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast* 2018; 2018: 5257285. DOI: 10.1155/2018/5257285
9. Delgado MG, Calleja S, Suarez L, Pascual J. Recurrent confusional episodes associated with hypomagnesaemia due to esomeprazole. *BMJ Case Reports* 2013; article bcr2013200501.
10. Pasina L, Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Acute neurological symptoms secondary to hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors: a case series. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72 (5): 641–3.
11. Hergehelegiu AM, Prada GI, Nacu R. Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults. *Farmacia* 2016; 64 (2): 262–7.
12. Booker A, Jacob L.E, Rapp M et al. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatrics* 2016; 28 (7): 1059–65.
13. Haenisch B, von Holt K, Wiese B et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 419–28.
14. Gray SL, Walker RL, Dublin S et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (2): 247–253. DOI: 10.1111/jgs.15073
15. Tai SY, Chien CY, Wu DC et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0171006.
16. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W et al. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 (8): 1426–35. DOI: 10.1111/jgh.13750
17. Badiola N, Alcalde V, Pujol A et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013; 8 (3): e58837. DOI: 10.1371/journal.pone.0058837
18. Sigaroudi A, Stelzer C, Braun T et al. Comparison of pantoprazole concentrations in simultaneous cerebrospinal fluid and serum samples. Conference Paper 16. Jahrestagung Klinische Pharmakologie. 2014. Available at: https://www.researchgate.net/publication/267651610_Comparison_of_pantoprazole_concentrations_in_simultaneous_cerebrospinal_fluid_and_serum_samples
19. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
20. База данных лекарственных средств DrugBank. <https://www.drugbank.ca> [Baza dannykh lekarstvennykh sredstv DrugBank. <https://www.drugbank.ca> (in Russian).]
21. Информационно-вспомогательная система Medscape. <https://reference.medscape.com> [Informatsionno-vspomogatel'naya sistema Medscape. <https://reference.medscape.com> (in Russian).]
22. Dombrower P. Pantoprazole: a new proton-pump inhibitor. *J Pharm Pract* 1999; 12 (6).
23. Akter S, Hassan MR, Shahriar M et al. Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7: 79. DOI: 10.1186/s13195-015-0164-8
24. Fallahzadeh MK, Borhani Haghghi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 125–6.
25. Majumdar A, Capetillo-Zarate E, Cruz D et al. Degradation of Alzheimer's amyloid fibrils by microglia requires delivery of ClC-7 to lysosomes. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 1664–76.
26. Chiarini A, Dal Pra I, Whitfield JF, Armato U. The killing of neurons by β -amyloid peptides, prions, and pro-inflammatory cytokines. *Ital J Anat Embryol* 2006; 111: 221–46.
27. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435–42.
28. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125–33.
29. Hammel I, Agarwal R, Manandhar L et al. Effects of long-term proton pump inhibitors on the quantitative levels of vitamin B12: an observational study. *Biol Biomed Rep* 2012; 2: 230–3.
30. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012; 108: 1948–61.

31. Smith AD, Refsum H. Vitamin B12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 707S–11.
32. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine Study. *Psychosom Med* 2013; 75: 20–9.
33. Wang HX, Wahlin A, Basun H et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188–94.
34. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75: 1408–14.
35. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008; 29: 143–72.
36. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949–60.
37. McCracken C, Hudson P, Ellis R, McCaddon A. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1406–11.
38. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2–3.
39. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 333–40.
40. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23: 116–7.
41. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006; 28: 189–93.
42. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007; 83: 66–8.
43. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of overutilization of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16: e228–34.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клин. фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology.

E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019