

# АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ: УБЕДИТЕЛЬНАЯ ПОЛЬЗА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) сохраняют ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний. Режим применения антисекреторного препарата должен учитывать характер патологии и данные исследований, отраженных в соответствующих международных консенсусах. Существенное влияние на результаты лечения кислотозависимых заболеваний имеет приверженность пациента применению ИПП. Польза применения ИПП значительно превышает потенциальный вред, который является низким или очень низким. На сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия неблагоприятных эффектов длительного применения ИПП, однако, если нет показаний к назначению ИПП, необоснованно применять высокие дозы препарата не рекомендуется. Фармакодинамический эффект различных ИПП существенно не отличается, но, согласно заключению экспертов, основанному на метаанализе, имеется некоторое преимущество эзомепразола.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты, кислотозависимые заболевания, гастродуоденальная язва, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, приверженность лечению, нестероидные противовоспалительные средства, клопидогрел, эзомепразол.

S.I. PIMANOV, MD, Prof., E.V. MAKARENKO, MD, Prof., E.A. DIKAREVA

Vitebsk State Medical University

ANTISECRETORY TREATMENT: CLEAR-CUT BENEFIT AND POTENTIAL RISK

Proton pump inhibitors (PPI) remain a key element in the management of acid-dependent diseases. The antisecretory drug administration schedule should take into account the nature of the disease and the research data reflected in relevant international consensus. The patient's adherence to the PPI intake has a significant impact on the results of management of acid-dependent diseases. The benefit of PPI intake significantly exceeds the potential harm that is low or very low. To date, there is no conclusive evidence of the adverse effects of the prolonged use of PPI, however, if there is no indication for the PPI intake, it is not recommended to use high doses of the drug. The pharmacodynamic effect of different PPIs doesn't differ significantly, however, according to experts' opinion based on meta-analysis, esomeprazole has some advantage over other drugs.

**Keywords:** proton pump inhibitors, side effects, gastric acid related diseases, gastroduodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, adherence, non-steroidal anti-inflammatory drugs, clopidogrel, esomeprazole.

## ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ – КЛЮЧЕВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

В последнее десятилетие в Западной Европе и США ингибиторы протонной помпы (ИПП) устойчиво занимают топовое место среди различных лекарственных средств (ЛС), неизменно оказываясь в первой десятке лидеров продаж [1].

Существующее положение с популярностью ИПП не вызывает удивления, если учесть, что эта группа ЛС позволяет понизить желудочную кислотопroduкцию примерно на 90%. Благодаря эффективному антисекреторному действию ИПП совершили революцию в гастроэнтерологии, т. к. превратили сложную хирургическую проблему гастродуоденальных язв (ГДЯ) в легко решаемую рутинную терапевтическую задачу.

В последние годы определены основные цели терапии, снижающей кислотосекреторную функцию желудка: достижение внутрижелудочной pH  $\geq 3$  для лечения гастродуоденальных язв (ГДЯ); pH  $\geq 4$  для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); pH  $\geq 5$  для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); pH = 6

для консервативной терапии кровоточащих язв. Лечение стресс-индуцированных язв требует pH  $\geq 4$ . Таким образом, по ключевым целевым значениям внутрижелудочной pH при антисекреторной терапии сформулировано правило «3–4–5–6» [2]. Понятно, что успех лечения будет определяться антисекреторным эффектом препарата. Оказалось, что только ИПП в состоянии существенно и устойчиво повысить внутрижелудочную pH, которая исходно равна 1,5–2 ед. без применения кислотосупрессоров. Используя ранее холинолитические препараты понижали кислотопroduкцию всего лишь на 10–20%, что послужило основой афоризма академика В.Х. Василенко: «Язва заживает от лечения, без лечения и независимо от лечения».

Предпочтение ИПП другим антисекреторным препаратам становится понятным, если учесть, что фермент H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза, или «протонная помпа», является конечным звеном кислотопroduкции, точнее, поставки ионов H<sup>+</sup> париетальной клеткой в просвет желудка [3]. Все ИПП представляют собой пролекарства, которые превращаются в активный сульфенамид в печени. При необратимом блокировании H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы этим сульфенамидом многочисленные стимуляторы кислотопroduкции не в состоя-

нии оказать эффективное воздействие на париетальную клетку. Только синтез нового фермента  $H^+-K^+-ATP$ азы париетальной клеткой, что происходит примерно через сутки, позволяет восстановить кислотопродукцию.

В то же время в последние годы отмечается рост количества публикаций о возможности развития опасных побочных эффектов (деменция, инфекции, электролитные нарушения, гиповитаминоз  $B_{12}$  и проч.) при длительном применении ИПП, однако эти данные по результатам других исследований не подтверждаются [4]. Тем не менее вполне логичен вопрос: можем ли мы безнаказанно в 10 и более раз уменьшить важный физиологический показатель – кислотопродукцию желудка?

Анализ сложившейся ситуации, исходя из последних исследований и международных рекомендаций по клинической пользе применения ИПП и их побочным эффектам, стал целью данной работы.

Правила применения ингибиторов протонной помпы ИПП являются базисными ЛС для консервативной терапии кислотозависимых заболеваний.

### Гастроудоденальная язва. Репарация

Добиться репарации неосложненной ГДЯ в современных условиях очень просто: назначается одна капсула/таблетка ИПП в стандартной дозе (омепразол – 20 мг, пантопразол – 40 мг, лансопразол – 30 мг, рабепразол – 20 мг и эзомепразол – 20 мг) утром натощак за 30–60 мин до завтрака [2, 3]. По нашему мнению, возможно увеличение дозы препарата в два раза (или двукратный прием стандартной дозы) в первую неделю лечения. Длительность антисекреторного лечения желудочной язвы в большинстве стран Европы и в Японии составляет до 8 нед., дуоденальной язвы – 4 нед. в Европе и 6 нед. в Японии. Представляется рациональным использовать длительность курса применения ИПП 4–6 нед. при дуоденальной язве или 8–10 нед. при желудочной язве, либо лечение следует продолжать до заживления язвы.

Лечение стрессовых язв требует достижения внутрижелудочного значения рН, равного 4. Обычно в условиях реанимационного отделения предпочтительным путем введения ЛС является внутривенный, а при восстановлении естественного питания препараты следует принимать внутрь, как правило, в удвоенной дозе.

### Эрадикация хеликобактерной инфекции

Благодаря достижениям гастроэнтерологии в настоящее время для большинства пациентов возможно излечение язвенной болезни. Это касается ГДЯ, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*. Правила эрадикационной терапии определяются серией маастрихтских консенсусов. В настоящее время действует V консенсус по ведению хеликобактерной инфекции, который был принят на собрании экспертов 8–9 октября 2015 г. во Флоренции [6]. Кроме того, важные новые положения эрадикационной терапии были сформулированы в 2017 г. в материалах Торонтского консенсуса и рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов, которые детально обсуждены в наших предыдущих публикациях [7].

Необходимость существенного повышения внутрижелудочного значения рН до 5,0 при эрадикации во многом объясняется обратной зависимостью антибактериального эффекта кларитромицина, амоксициллина и левофлоксацина от кислотопродукции: чем она ниже, тем выше эффект антибиотиков. На действие тетрациклина уровень рН почти не влияет, а эффект метронидазола (имидазолов) и нитрофуранов не зависит от значения рН. Препараты коллоидального висмута действуют в полную силу в выражено кислой среде, при повышении рН активность этих ЛС сохраняется, однако несколько снижается. В связи с тем, что эффективность большинства антибиотиков пропорциональна антисекреторному действию ИПП, в настоящее время в эрадикационных протоколах применяется «оптимизированный» вариант, т. е. используется удвоенная доза ИПП два раза в день, а длительность лечения увеличивается [6, 7]. По ряду исследований наибольший эффект достигается при использовании эзомепразола.

### Особенности лечения гастродуоденальных язв, осложненных кровотечением

Применение ИПП при язвенном кровотечении имеет убедительное патофизиологическое обоснование. Повышение уровня рН способствует снижению протеолитической активности желудочного сока, предупреждает фибринолиз и способствует сохранению тромба, закрывающего аррозированный сосуд в области язвы. Кислотопродукция также оказывает влияние на формирование тромба. Известно, что гемокоагуляция и агрегация тромбоцитов исчезают при  $pH < 5,4$ . Следовательно, необходимо достичь внутрижелудочного значения рН около 6. Кроме того, снижение продукции хлористоводородной (соляной) кислоты обеспечивает условия для репарации язвы [3, 5].

### Функциональная диспепсия

Если функциональная диспепсия сопровождается болевым синдромом, основой фармакотерапии является назначение ИПП и – при наличии хеликобактерной инфекции – эрадикационная терапия [8].

### НПВС-гастропатии

Имеется несколько международных консенсусов по снижению вероятности появления ГДЯ и их осложнений в результате применения антиагрегантной терапии и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [9]. Доказано, что при наличии желудочно-кишечного риска у больного, принимающего НПВС или ацетилсалициловую кислоту (АСК), требуется профилактическая протективная антисекреторная терапия ИПП. В понятие «желудочно-кишечный риск» включается любая из следующих ситуаций: ГДЯ в анамнезе, особенно осложненная кровотечением или перфорацией; применение высокой дозы НПВС; комбинация двух или более НПВС; комбинация НПВС (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) с АСК или любым антиагрегантом, комбинация НПВС с варфарином или другим антикоагу-

лянтон; комбинация НПВС с глюкокортикостероидом; возраст старше 65–70 лет [10, 11]. При ряде заболеваний прием НПВС и/или АСК является пожизненным. Целесообразность длительного применения ИПП параллельно с НПВС имеет высокий уровень доказательности и рекомендаций [4]. Если предполагается начинать длительную терапию НПВС или АСК, а у больного имеется хеликобактерная инфекция, следует провести эрадикационную терапию.

Применение низких доз АСК для кардиопротекции ассоциировано с 2–4-кратным ростом клинически проявляющейся гастродуоденальной язвы. Большинство гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом АСК, до развития осложнений протекают клинически бессимптомно. Такая ситуация наблюдается у каждого десятого человека, постоянно принимающего АСК в кардиологической дозе. Использование АСК в таблетках с кишечнорастворимым покрытием не снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, а их рост отмечается вместе с увеличением дозы АСК. Следует учитывать, что кардиологическая доза АСК (75 мг или 81 мг), хотя и в меньшей степени, все равно является ulcerогенной. Для пациентов с сердечно-сосудистым риском НПВС выбора – naproxen, т. к. именно этот препарат не усиливает агрегацию тромбоцитов [9, 11].

Важное значение в профилактике НПВС-гастропатии имеет приверженность лечению пациентов (рис.). При высокой приверженности к профилактическому приему ИПП эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки в случае постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств встречались в 2,0% случаев, в то время как у аналогичных пациентов с низкой приверженностью такому лечению – в 62,1% [12].

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИПП являются базисными препаратами при лечении ГЭРБ. В последних рекомендациях американских гастроэнтерологов по ведению больных ГЭРБ оговаривается ряд правил лечения [13, 14]. В частности, в случае «ноч-

ных прорывов», т. е. при появлении симптоматики ГЭРБ в ночное время, дозу ИПП рекомендуется увеличить (прием лекарства осуществляют дважды в день) или перейти на другой препарат из этой же группы. Если существует потребность в двукратном приеме, то второй прием является вечерним.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность применения методики «step down», т. е. начинать следует с большой (индукционной) дозы ИПП, а после получения клинического и эндоскопического эффекта переходить на минимальную поддерживающую. Представляется целесообразным использовать следующий режим индукционного лечения при ГЭРБ:

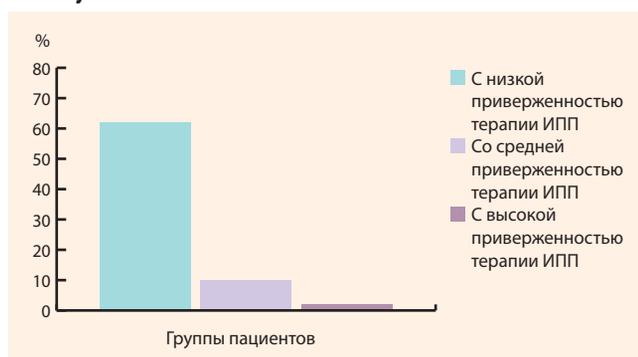
- 1) при ГЭРБ без эзофагита с частой изжогой: ИПП в стандартной дозе 1 раз в сутки утром 4 нед., при недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза;
- 2) при ГЭРБ с эзофагитом степени А-В по Лос-Анджелесской классификации эзофагита (1994) индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) – 4 нед., затем в стандартной дозе еще 4 нед.;
- 3) ГЭРБ с эзофагитом степени С-Д: индукционная терапия включает ИПП в двойной дозе (стандартная доза 2 раза в день или двойная доза утром) – 8–12 нед. При недостаточном эффекте доза увеличивается в 2 раза.

При необходимости дополнительно применяют антациды в режиме «по требованию» или прокинетики в стандартных дозах. Поддерживающая терапия заключается в непрерывном приеме ИПП в стандартной или половинной дозе (назначается минимальная доза, обеспечивающая отсутствие изжоги). Дополнительно при необходимости – антациды в режиме «по требованию» или прокинетики в стандартных дозах. Длительность непрерывной терапии – не менее 6 мес. [15]. Обычно при тяжелой ГЭРБ приходится использовать длительный, вплоть до пожизненного, прием ИПП.

В случае эпизодического характера изжоги следует применить терапию «по требованию»: при появлении клинической симптоматики осуществляется однократный прием антацида, или  $H_2$ -блокатора, или ИПП в стандартной дозе.

При пищеводе Барретта в случае отсутствия тяжелой дисплазии используется ИПП в двойной дозе постоянно. При убедительной тяжелой дисплазии необходимо хирургическое лечение. Целесообразность длительного применения ИПП при ГЭРБ имеет умеренный или высокий уровень доказательности и рекомендаций [4].

**Рисунок.** Частота эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у пациентов, постоянно принимающих НПВС, при разной приверженности к профилактическому лечению ИПП



### КЛОПИДОГРЕЛ И ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Частота применения антиагрегантов типа клопидогрела в соответствии с рекомендациями кардиологов быстро растет в последние годы. Антиагреганты не менее безопасны, чем малые дозы аспирина, в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений. Разумеется, сочетанное применение ИПП с антиагрегантами способствует снижению частоты образования язв [10, 16]. Однако поя-

вились данные, что не всякий ИПП может при этом использоваться.

Можно предполагать неблагоприятное действие ИПП на антиагрегантный эффект клопидогрела в связи с общими путями метаболизма, а именно влиянием на ферментную систему CYP2C19. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно через эту ферментную систему. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством, 85% его метаболизируется эстеразами в неактивную форму. Оставшаяся часть клопидогрела метаболизируется группой CYP-ферментов (P450), в т. ч. CYP2C19 и CYP3A4. В результате этих превращений образуется активный метаболит клопидогрела, который воздействует на P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов и обуславливает антиагрегационный эффект. Исходя из особенностей фармакокинетики клопидогрела и ИПП, было сделано остроумное предложение: утром принимать ИПП, а вечером – клопидогрел. Это исключает их гипотетическое взаимодействие.

Ослабление кардиопротективного эффекта клопидогрела и увеличение частоты повторных инфарктов миокарда в случае совместного применения с омепразолом было показано достаточно многочисленными исследованиями, в т. ч. рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) OCLA (Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin) и CREDO. В то же время отдельные особенности дизайна этих работ критиковались, а в американском исследовании E. Aubert с соавт. (2008) по результатам анализа национальной базы данных MEDCO обсуждаемые положения убедительно не подтвердились.

На сегодняшний день после острых дискуссий среди кардиологов и гастроэнтерологов итог подведен в предложении американских гастроэнтерологов, имеющем высшую степень качества доказательности и силы рекомендации (1A по GRADE): «Эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений» [13]. Это означает, что любые ИПП (включая омепразол и эзомепразол) можно использовать совместно с клопидогрелом без опасности их взаимодействия, приводящего к негативным клинически значимым эффектам.

## РИСК И ПОЛЬЗА ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Анализ риска и пользы длительного применения ингибиторов протонной помпы явился предметом только что опубликованного обзора экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации [4]. Отмечается, что при длительном или постоянном приеме ИПП следует периодически пересматривать дозировку, исходя из того, что она должна быть минимальной, но достаточной.

Эксперты указывают, что при длительном или постоянном приеме ИПП отсутствует необходимость в профилактическом приеме пробиотиков, дополнительном приеме кальция, витамина B<sub>12</sub> или магния. Нет доказательств

необходимости контролировать минеральную плотность костной ткани, креатинин сыворотки, уровень магния или витамин B<sub>12</sub> в сыворотке крови.

Американские эксперты суммировали имеющиеся данные по возможности появления различных побочных эффектов ИПП при их длительном применении (табл.). Рост относительного риска этих эффектов по результатам отдельных исследований следующий: для хронических болезней почек – на 10–20%; деменции – 4–80%; перелома костей – от 30% до 4-кратного; для синдрома избыточного бактериального роста – 2–8-кратный; инфекции *Campylobacter* или *Salmonella* – 2–6-кратный; спонтанного бактериального перитонита – от 50% до 3-кратного; инфекции *Clostridium difficile* – от отсутствия риска до 3-кратного; дефицит микронутриентов – 6–70%. Обсуждаемый риск для инфаркта миокарда отсутствует; по данным РКИ отсутствует для пневмонии и желудочно-кишечных злокачественных опухолей [4].

В начале 2018 г. в журнале Gut была опубликована, на первый взгляд, сенсационная статья авторов из Гонконга, которые установили, что среди пациентов, прошедших эрадикацию *H. pylori* и получающих длительную терапию ИПП, частота возникновения рака желудка в последующем выше, чем среди нелеченых больных с относительным риском 2,4. Абсолютный риск возникновения рака желудка составил 4,29 случая на 10 000 человеко-лет в случае приема ИПП [17]. Если учесть, что рандомизация прошедших и не прошедших эрадикационное лечение субъектов отсутствовала, неизвестен исходный статус по атрофии, метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка в группах сравнения, отсутствовала рандомизация между получающими и не получающими ИПП больными, нельзя делать каких-либо выводов из обсуждаемого исследования.

Анализируя исследования по вышеперечисленным неблагоприятным эффектам ИПП, уровень доказательности и степень рекомендаций этих работ в большинстве случаев низкий (рис.). Конечный вывод экспертов: на сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия неблагоприятных эффектов длительного применения ИПП, однако, если отсутствуют показания к назначению ИПП, необоснованно применять высокие дозы препарата не рекомендуется [4].

## КАКОЙ ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ЛУЧШЕ?

Ответ на этот вопрос является предметом многочисленных спекуляций и маркетинговых ходов представителей различных фармацевтических фирм, производящих ИПП.

Совершенно определенно установлено, что по фармакокинетическим характеристикам ИПП (системная биодоступность, метаболизм, pKa, экскреция, взаимодействие с другими лекарственными средствами) отличаются друг от друга [2, 3]. Проблема заключается во влиянии этих отличий на клинический результат.

Проводились многочисленные исследования по сравнению антисекреторного эффекта различных ИПП.

**Таблица. Доказательность побочных эффектов длительного применения ингибиторов протонной помпы [4]**

Потенциальный побочный эффект	Тип исследований	Обоснованность опасности ошибок	Доказательность
Заболевания почек	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Слабый эффект</li> <li>Отсутствие дозозависимого эффекта</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Очень низкая
Деменция	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Слабый эффект</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Очень низкая
Перелом костей	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противоречивые результаты</li> <li>Слабый эффект</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Низкая или очень низкая
Инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>Описательные</li> <li>РКИ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отличаются результаты РКИ и описательных исследований</li> <li>Использовался вторичный анализ РКИ</li> <li>Слабый эффект</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Очень низкая
Синдром избыточного бактериального роста	<ul style="list-style-type: none"> <li>Описательные</li> <li>Перекрестный дизайн</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Большой разброс данных</li> <li>Возможность методических неточностей</li> <li>Необоснованное назначение ИПП</li> </ul>	Низкая
Спонтанный бактериальный перитонит	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Слабый эффект</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Очень низкая
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Слабый эффект</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Низкая
Пневмония	<ul style="list-style-type: none"> <li>Описательные</li> <li>РКИ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отличаются результаты РКИ и описательных исследований</li> <li>Использовался вторичный анализ РКИ</li> <li>Слабый эффект</li> <li>Отсутствие дозозависимого эффекта</li> <li>Возможность методических неточностей</li> <li>Необоснованное назначение ИПП</li> </ul>	Очень низкая
Дефицит микронутриентов	Только описательные	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противоречивые результаты</li> <li>Слабый эффект</li> <li>Отсутствие дозозависимого эффекта</li> <li>Возможность методических неточностей</li> </ul>	Низкая или очень низкая
Желудочно-кишечные злокачественные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> <li>Описательные</li> <li>РКИ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отличаются результаты РКИ и описательных исследований</li> <li>В РКИ использованы суррогатные показатели</li> <li>Слабый эффект</li> <li>Отсутствие дозозависимого эффекта</li> <li>Возможность методических неточностей</li> <li>Необоснованное назначение ИПП</li> </ul>	Очень низкая

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования; оценка доказательности проводилась по методике GRADE [13, 14].

Результаты их порой достаточно противоречивы, дизайн исследований иногда ориентирован на лоббирование определенного препарата. Тем не менее в большинстве случаев объективного сравнительного исследования существенных фармакодинамических отличий эффектов различных ИПП не выявляется.

Как известно, суммировать и объективизировать противоречивые результаты ряда исследований можно с помощью метаанализа. Метаанализы не показали существенных преимуществ какого-либо ИПП в устранении субъективной симптоматики и репарации эрозивно-язвенных поражений пищевода при ГЭРБ. В связи с хорошей доказательной базой это положение получило наивысший уровень качества доказательности и силы рекомендаций (1A). В то же время в ряду ИПП эксперты отметили некоторое преимущество эзомепразола при лечении ГЭРБ [13]. Аналогичные результаты по высокой

эффективности эзомепразола получены при лечении других кислотозависимых заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевое значение в лечении кислотозависимых заболеваний имеют ИПП. Режим применения и дозировка ИПП должны учитывать характер патологии и данные исследований, отраженных в соответствующих международных консенсусах. Существенное влияние на результаты лечения кислотозависимых заболеваний имеет приверженность пациента к применению ИПП. Польза применения ИПП значительно превышает потенциальный вред, который является низким или очень низким. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. *Therapie*, 2017, Oct 14, pii: S0040-5957(17)30155-5. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.003.
2. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Антисекреторная терапия: от дискуссий к консенсусам. *Медицинские новости*, 2014, 11: 47–52. / Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva E.A. Antisecretory therapy: from discussions to consensus. *Medical News*, 2014, 11: 47-52
3. Маев И.В., Гончаренко А.Ю., Дичева Д.Т. и др. Лечение язвенных кровотечений и профилактики их рецидивов: взгляд терапевта. *Медицинский совет*, 2013, 10: 22–26. / Maev IV, Goncharenko A.Yu., Dicheva D.T. et al. Treatment of ulcerative bleeding and prevention of their relapse: the view of the therapist. *Medical Council*, 2013, 10: 22-26.
4. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 706–715.
5. Пиманов С.И. Ингибиторы протонной помпы в лечении язвенных кровотечений: обзор метаанализов. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 13: 51–56. / Pimanov SI. Proton pump inhibitors in the treatment of ulcer bleeding: meta-analyses review. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2007, 13: 51-56.
6. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Мaaстрихт V -- Флорентийского консенсуса и комментарии: пособие для врачей. Минск: Четыре четверти, 2017. 90 с. / Pimanov SI, Makarenko EV. Diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/ Florence consensus report and comments: a guide for physicians. *Мinsk: Chetyre Chetverti*, 2017. 90 p.
7. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов. Мaaстрихт V -- Флорентийского и Торонтского консенсусов. *Медицинский совет*, 2017, 15: 10-17. / Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: guidelines of the American Association of Gastroenterologists. Maastricht V - Florence and Toronto consensus. *Medicinskij Sovet*, 2017, 15: 10-17.
8. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус: пособие для врачей. Витебск: ВГМУ, 2016. 190 с. / Pimanov SI, Silivonchik NN. Functional gastrointestinal disorders: Rome IV consensus: a guide for physicians. *Vitebsk: VSMU*, 2016. 190 p.
9. Пиманов С.И., Семенова Е.В., Макаренко Е.В., Руселик Е.А. Гастроудуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям. *Consilium medicum. Приложение. Гастроэнтерология*. 2009, 8: 13–20. / Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroduodenal ulcers caused by antiaggregant and non-steroidal anti-inflammatory drugs: prevention according to new guidelines. *Consilium medicum. Prilozhenie. Gastroenterology*. 2009, 8: 13-20.
10. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Руселик Е.А. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора. *Медицинский совет*, 2012, 9: 68–71. / Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Prevention of adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the rules of choice. *Medicinskij Sovet*, 2012, 9: 68-71.
11. Пиманов С.И., Дикарева Е.А., Макаренко Е.В. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium medicum*, 2014, 2: 95–99. / Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. How to reduce gastrointestinal risk when using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium medicum*, 2014, 2: 95-99.
12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевт. архив*, 2015, 4: 58–61. / Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Compliance with proton pump inhibitor co-therapy in chronic usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevt. Arkhiv*, 2015, 4: 58-61.
13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108: 308–328.
14. Пиманов С.И. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: краткий обзор рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации. Часть I. *Медицинский совет*, 2013, 4: 36–41. / Pimanov S.I. Treatment of gastroesophageal reflux disease: a brief overview of the recommendations of the American Gastroenterology Association. Part I. *Medical Council*, 2013, 4: 36-41.
15. Горгун Ю.В., Мараховский Ю.Х., Пиманов С.И. и др. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол. Минск: Профессиональные издания, 2016. 214 с. / Gorgun YuV, Marakhovskiy YuX, Pimanov SI. Diagnosis and management of patients with diseases of the digestive system: a clinical protocol. *Minsk: Professional publications*, 2016. 214 p.
16. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Семенова Е.В., Королева Ю.И. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастроудуоденальной язвы. *Consilium medicum*, 2008, 8: 9–15. / Pimanov SI, Makarenko EV, Semenova EV, Koroleva Yul. The international consensus guidelines on prevention of gastric cancer and recurrence of gastroduodenal ulcers. *Consilium medicum*, 2008, 8: 9-15.
17. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*, 2018, 67(1): 28–35.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the website for 'РЕМЕДИУМ' (REMIUM). The header includes the journal's logo and name, along with navigation links for 'главная/страница', 'о нас/о журнале', 'наша сайт', and 'редакция/о нас'. Below the header is a search bar and a navigation menu with options like 'об издании/about', 'архив/archives', 'подписка/subscription', 'редакция/ editorial board', and 'авторы/authors'. The main content area is divided into 'новости' (news) and 'анонс выпуска' (issue announcement). The news section features several articles with dates and titles, such as '27.04.2017 Статьи способны предотвращать рецидив венозной тромбоэмболии' and '26.04.2017 В США пройдет ИИ инновационного процесса руки'. The issue announcement section for '№ 3 2017 year' highlights the main theme 'Искусственная биосфера' and mentions the journal's focus on scientific and technological trends in medicine. At the bottom, there is an 'Архив номеров / Archive of "Remedium"' section with buttons for years from 2002 to 2017. A 'Реклама' (Advertisement) sidebar is visible on the left.

• УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)

• АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА

• ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку 10% на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3 425  
факс: 8 495 780 3 426  
remedium@remedium.ru