



## ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: БАЛАНС ПОЛЬЗЫ И РИСКОВ

Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Бордин Дмитрий Станиславович  
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86  
Тел.: 8 (495) 304 9551  
E-mail: dbordin@mail.ru

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко применяются для лечения кислотозависимых заболеваний. С момента внедрения в клиническую практику в конце 1980-х их потребление в мире ежегодно возрастает. Так, популяционные исследования, проведенные в Великобритании, показали, что потребление ИПП с 1991 по 1995 год возросло десятикратно [1], а с 2003 по 2007 год — еще почти в 2 раза [2]. Помимо увеличения потребления, возрастает и количество больных, которые нуждаются в длительном приеме ИПП. В этой связи особое внимание привлекает проблема безопасности лечения.

Основными целями лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) являются купирование и контроль симптомов, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. Для контроля симптомов и лечения рефлюкс-эзофагита наиболее эффективны ИПП. Вероятность устранения изжоги зависит от степени угнетения кислотопродукции желудка (ОР изжоги при назначении прокинетиков 0,86 (95% ДИ 0,73 – 1,01); антагонистов  $H_2$ -рецепторов — 0,77 (95% ДИ 0,60 – 0,99); ингибиторов протонного насоса — 0,37 (95% ДИ 0,32 – 0,44) [3]. Частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения при применении ИПП превышает 80%, а при использовании блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина не достигает 50% [4]. Продолжительность лечения ИПП определяется формой заболевания. Но даже при эндоскопически негативной ГЭРБ она должна быть не менее 4–8 недель, а при эрозивно-язвенной форме и пищеводе Барретта больные нередко вынуждены принимать ИПП годами.

Второй нозологией, предполагающей длительный прием ИПП, является НПВП-гастропатия — патология верхних отделов пищеварительного тракта,

возникающая в хронологической связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений — кровотечения, перфорации). Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии наиболее эффективны ИПП, которые назначаются на весь период приема НПВП [5].

Потенциальные риски длительного приема ИПП можно условно разделить на две группы. Первая связана с долгосрочным подавлением кислотопродукции, то есть специфична для всего класса ИПП. Речь идет о проблемах уменьшения физиологических эффектов соляной кислоты и онкологической безопасности. Риски второй группы определяются особенностями отдельных препаратов. Поскольку этот вопрос недавно был подробно рассмотрен на страницах журнала [6], сейчас мы ее касаться не будем.

Теоретически обсуждается несколько механизмов возможного онкогенеза: во-первых, прием ИПП сопровождается развитием гипергастринемии, с которой может быть связано повышение риска развития карциноида; во-вторых, с длительной терапией ИПП связывают развитие атрофического гастрита с последующей кишечной метаплазией, ведущей к раку желудка; в-третьих, подавление кислотопродукции сопровождается снижением бактерицидности желудочного сока, избыточным бактериальным ростом, при этом ряд бактерий (стрептококки, гемолитические кокки и др.) преобразуют нитраты в нитриты и N-нитрозамин, являющийся канцерогеном.

С медикаментозной гипо- и ахлоргидрией связана вторая подгруппа проблем безопасности лечения ИПП как класса: нарушение переваривания пищи и инактивации патогенной микрофлоры,

поступающей с ней. Как известно, соляная кислота и активированный ею пепсин инициируют переваривание белков, обеспечивают денатурацию иммуногенных белков, участвуют в абсорбции железа, кальция, витамина B<sub>12</sub> и т. д. Вот почему с лечением ИПП связывают повышение риска бактериальных кишечных инфекций, в том числе *Cl. difficile*, пневмонии, мальабсорбции минералов и витаминов, остеопороза и переломов костей.

## ИПП И ГИПЕРГАСТРИНЕМИЯ

Известно, что подавление кислотопродукции желудка сопровождается гипергастринемией, наиболее выраженной при приеме ИПП. Это объясняется механизмом регуляции секреции соляной кислоты. Пептидный гормон гастрин образуется в G-клетках антрального отдела желудка. В ответ на снижение уровня кислотности он по механизму обратной связи стимулирует выделение энтерохроматофинными (ECL) клетками гистамина, который в свою очередь повышает кислотопродукцию путем стимуляции гистаминовых рецепторов париетальных клеток [7]. Степень гипергастринемии весьма вариабельна, но может быть и значительной. Поэтому двух — шестикратное повышение уровня сывороточного гастрина считается довольно обычным явлением среди больных, получающих длительную терапию ИПП [8].

Гастрин обладает трофическим эффектом, он стимулирует рост клеток разного типа эпителия, включая эпителий желудка, поджелудочной железы, толстой кишки [9; 10]. Теоретически вполне можно допустить, что трофические эффекты гастрина способны повышать вероятность единичных мутаций нормальных клеток и /или увеличивать пролиферацию и развитие новообразования.

Опасность может представлять образование карциноидов из ECL клеток слизистой оболочки желудка, находящихся в условиях длительной постоянной стимуляции. Этот вопрос был тщательно изучен в ходе крупных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований при приеме эзомепразола в течение 6 и 12 месяцев. Ни в одном случае не было выявлено дисплазии и образования карциноида. Об этом же свидетельствует длительное непрерывное лечение омепразолом в течение 10 и более лет [11].

*In vitro* было показано, что высокий уровень гастрина ассоциирован с ростом и пролиферацией культуры клеток рака толстой кишки [12]. Подобные данные были получены в исследованиях на экспериментальных животных моделях, которые демонстрируют, что гастрин и /или его предшественники могут играть важную роль в развитии колоректального рака [13]. Исследования, проведенные у людей, противоречивы. В одних было продемонстрировано повышение уровня гастрина среди больных с колоректальным раком или аденомой [14; 15], другие не выявили такой связи [16; 17].

Поскольку прием ИПП сопровождается гипергастринемией, а количество больных, которым показана длительная терапия этими препаратами, значительна, возникла необходимость в доказательствах безопасности приема ИПП. В 2007 году были опубликованы результаты 2 популяционных исследований, проверявших гипотезу о возможной связи долгосрочной терапии ИПП и риска колоректального рака [18; 19], в которых было показано, что прием ИПП, как кратковременный, так и длительный, даже в случае употребления высоких доз безопасен и не ассоциирован с увеличением риска развития рака [20].

## ИПП, АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И РАК ЖЕЛУДКА

Основным морфологическим критерием атрофического гастрита является наличие атрофии слизистой оболочки, которая характеризуется уменьшением количества нормальных желез [21]. В ее основе лежит нарушение синхронности фаз клеточного обновления — пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. Наиболее часто атрофический гастрит развивается как следствие естественного течения длительно существующего хронического активного гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori* (*Hp*). Так, в ходе 10-летнего проспективного исследования больных хроническим активным гастритом, ассоциированным с *Hp*, атрофия была выявлена у 6% больных через 2 года, у 22% — через 4 года, у 34% — через 6 лет и у 43% — через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (*Hp*-негативные) атрофия не развивалась [22]. Частота атрофического гастрита увеличивается с возрастом. Показано, что более чем у 80% лиц старше 60 лет в биоптате слизистой оболочки желудка обнаруживается атрофический гастрит различной степени выраженности. Особое значение этой проблеме придает тот факт, что атрофический гастрит рассматривается в качестве первой ступени каскада изменений слизистой желудка, приводящего к раку (каскад Корреа) [23]. Риск его развития повышается по мере нарастания тяжести атрофического гастрита, причем эта вероятность прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [24], в особенности при наличии метаплазии [25]. В целом длительное течение гастрита, вызванного *Hp*, повышает риск рака желудка в 6 раз [26]. Напротив, эрадикация *Hp* улучшает показатели клеточного обновления, отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов, обеспечивает возможность обратного развития атрофии, метаплазии и начальных проявлений дисплазии слизистой оболочки желудка [27].

Лечение ИПП повышает pH в теле желудка и обеспечивает условия для распространения *Hp* из антрального отдела в тело и развития воспаления [28]. Так, двухнедельный курс омепразола в стандартной

дозе без антибиотиков при *Hr*-ассоциированном гастрите привел к уменьшению выраженности воспаления в антральном отделе желудка вдвое, но в теле желудка воспаление увеличилось в 4 раза, однако через 8 недель после прекращения приема ИПП все показатели вернулись на исходный уровень [29]. В случае длительного приема ИПП происходит ускорение естественного течения *Hr*-ассоциированного гастрита. Это было продемонстрировано при 5-летнем наблюдении 179 больных ГЭРБ. При сопоставлении больных, перенесших фундопликацию (первая группа) и непрерывно получавших ИПП (вторая группа), у последних было отмечено развитие атрофии: у 18 из 59 больных, инфицированных *Hr* ( $p < 0,001$ ), и у 2 из 46, не инфицированных *Hr* ( $p = 0,62$ ). Напротив, в первой группе среди инфицированных и неинфицированных *Hr* нарастания активности воспаления и атрофии слизистой фундального отдела не наблюдалось [30]. Следовательно, не сами по себе ИПП вызывают атрофический гастрит, они ускоряют естественное течение *Hr*-ассоциированного гастрита, то есть речь идет о лекарственном патоморфозе заболевания.

Поскольку подавление кислотопродукции при наличии *Hr*-ассоциированного гастрита может ускорить процесс потери специализированных желез, привести к атрофическому гастриту и, возможно, раку желудка, отечественные и международные соглашения рекомендуют проведение диагностики и эрадикации *Hr* больным, у которых предполагается длительная терапия ИПП [5; 31]. Исследования показали, что такая тактика предотвращает развитие атрофии слизистой желудка. Так, в проспективном исследовании E. Kuipers 231 больных ГЭРБ, исходно инфицированных *Hr*, в течение 12 месяцев и более получали омепразол 20 мг в сутки. Перед проведением лечения у 111 больных была проведена эрадикация *Hr* (успешная у 90 больных), у 120 — не проводилась. У больных с успешной эрадикацией *Hr* через год лечения отмечалось уменьшение выраженности гастрита как в антральном отделе, так и в теле желудка, а также регресс атрофии в теле желудка. Во второй группе выявлено достоверное нарастание активности гастрита тела желудка [32]. Последние исследования свидетельствуют, что эрадикация *Hr* предотвращает развитие кишечной метаплазии у больных, длительно получающих ИПП [33].

Особую актуальность выявления и эрадикации *Hr* перед назначением ИПП в России подчеркивает высокая распространенность *Hr* в популяции. Так, исследование распространенности *Hr* в ВАО Москвы, проведенное ЦНИИГ в 2006 году, показало, что 56,8% опрошенных с количественными признаками ГЭРБ, по данным дыхательного уреазного теста с меченой  $C^{13}$  мочевиной, *Hr*-положительны.

## ИПП И N-НИТРОЗАМИН

Третий потенциально возможный путь канцерогенеза, который обсуждается в связи с проблемой

длительной терапии ИПП, связан с подавлением кислотопродукции и снижением бактерицидности желудочного сока. В этих условиях действительно возможен избыточный бактериальный рост в желудке. Ряд бактерий (стрептококки, гемолитические микрококки и др.) преобразует нитраты в нитриты и N-нитрозамин, являющийся канцерогеном. При этом отмечено, что образование N-нитрозамина возможно и под воздействием соляной кислоты. В целом в настоящее время недостаточно данных об увеличении риска рака желудка при длительном приеме ИПП путем образования высоких концентраций N-нитрозамина.

## ИПП И РИСК ИНФЕКЦИЙ

Угнетение ИПП кислотопродукции устраняет повреждающий эффект соляной кислоты и лежит в основе их лечебного действия при кислотозависимых заболеваниях. Очевидно, что при этом могут страдать и физиологические функции кислоты, к числу которых относят участие в переваривании пищи, антибактериальное действие желудочного сока. Поскольку обеззараживание пищи в желудке является важнейшим защитным барьером, нетрудно предположить возможность повышения риска разного рода бактериальных инфекций, в том числе кишечных (*Cl. difficile* и др.), аспирационной пневмонии и т. д.

## ИПП И ИНФЕКЦИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

В развитых странах в последние годы отмечается значительный рост заболеваемости инфекцией *Clostridium difficile* (*Cd*). Так, в Великобритании заболеваемость выросла с 1 на 100000 в 1994 году до 22 на 100000 в 2004 году [S. Dial и соавт., 2005]. Этот рост происходит несмотря на понимание роли антибиотиков широкого спектра действия в развитии *Cd*-ассоциированной диареи и повсеместное ограничение их назначения, а также повышенное внимание к вопросам госпитальной гигиены. При изучении причин этого явления обратили внимание на существенный рост применения ИПП в этот же период [34]. Ряд исследований свидетельствует о повышении риска диареи у больных, получающих ИПП. Так, в ходе 5-летнего исследования «случай-контроль» выявлена связь между развитием *Cd*-ассоциированной диареи и приемом ИПП (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,68 – 4,52;  $p = 0,0001$ ), но не  $H_2$ -блокаторов рецепторов гистамина (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,39 – 2,34;  $p = 0,92$ ) [35]. В ходе когортного исследования 1187 больных S. Dias и соавт. отметили достоверную связь клостридиальной диареи с приемом ИПП (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,2 – 3,5), такую же, как при получении 3 и более антибиотиков (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,3 – 3,4). Повышенный риск диареи, ассоциированной с *CD*, в исследовании «случай-контроль»

у 94 госпитализированных больных был отмечен у женщин (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,1 – 4,0), больных с почечной недостаточностью (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,5 – 11,9), с предшествующей госпитализацией в течение 3 месяцев перед настоящей (ОШ 2,6, 95% ДИ 1,4 – 5,2) и с приемом ИПП (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,4 – 5,2). Таким образом, авторы заключили, что прием ИПП сопровождается повышением риска клостридиальной диареи у стационарных больных [36].

Возможные механизмы ассоциации ИПП и *Cd*-инфекции попытались оценить М. М. Nerandzic и соавт., отметившие, что наряду с исследованиями, выявившими такую связь, опубликованы данные, ее не подтверждающие. Авторы предложили две гипотезы, объясняющих возможную связь ИПП и *Cd*. Первая из них заключается в том, что в условиях роста внутрижелудочного рН у принимающих ИПП не происходит уничтожения спор *Cd*, вторая — желудочное содержимое принимающих ИПП может становиться благоприятной средой для развития и роста спор. С целью проверки этих гипотез была изучена выживаемость спор 6 штаммов *Cd* в кислой среде желудка мышей. Оказалось, что споры выживают и сохраняют состояние покоя в кислой среде желудка, не содержащей желчи. Развития спор происходит в содержимом тонкой и слепой кишки в присутствии таурохолевой кислоты. На этом основании авторы полагают, что эффект ИПП на кислотопродукцию желудка не способствует развитию *Cd*-инфекции [37].

В систематическом обзоре J. Leonard и соавт. показано, что на фоне подавления ИПП кислотопродукции возрастает риск кишечных инфекций, причем он более выражен для инфекции *Salmonella*, *Campilobacter* и других кишечных инфекций (6 исследований, 11280 больных) — отношение шансов 3,33 (95% ДИ 1,84 – 6,02), чем для *Cd* (12 исследований 2948 больных) — ОШ 1,96 (95% ДИ 1,28 – 3,0). При этом авторы указали на выраженную разнородность результатов исследований, включенных в обзор, и отметили, что хотя связь приема ИПП и кишечных инфекций, вероятно, имеется, но требуется дальнейшее изучение, является ли она причинно-следственной [38].

Таким образом, вопрос о роли ИПП как фактора риска *Cd*- и кишечных инфекций остается спорным и нуждается в дальнейшем изучении. Опасность инфекции в условиях медикаментозного ослабления защитного эффекта внутрижелудочной секреции диктует необходимость строгого соблюдения правил личной гигиены, в частности, больным, получающим ИПП, следует рекомендовать чаще мыть руки [39].

## ИПП И ИНФЕКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В качестве еще одного неблагоприятного эффекта ИПП обсуждается возможность возрастания на фоне их приема риска инфекция органов дыхания, в частности внебольничной пневмонии. Эта

проблема также нуждается в дальнейшем изучении, поскольку в литературе присутствуют противоположные точки зрения. В качестве возможных механизмов повышения риска пневмонии обсуждаются следующие. Первый из них — нарушение защитных свойств желудочного сока, в результате в желудке увеличивается колонизация бактерий и вирусов, которые попадают в легкие из полости рта или при микроаспирации контаминированного желудочного содержимого. Второй механизм связан со снижением активности клеток иммунной системы под воздействием ИПП: описана возможность блокирования вакуолярной  $H^+$ -АТФ-азы нейтрофилов, цитотоксичных Т-лимфоцитов и Т-киллеров [40; 41], что может повысить восприимчивость к инфекции.

R. Laheij и соавт. провели когортное исследование «случай-контроль», проанализировав информацию из Нидерландской базы данных первичной помощи. Были выявлены случаи внебольничной пневмонии у больных, принимавших и не принимавших антисекреторные препараты. Всего среди популяции (364683 человека) был выявлен 5551 случай первичной внебольничной пневмонии. Каждому такому больному было подобрано до 10 контрольных, сопоставимых по полу, возрасту и дате обращения. Заболеваемость среди не получавших антисекреторную терапию была 0,6, среди получавших — 2,45 на 100 человек в год. Скорректированный ОР пневмонии у получавших ИПП был 1,89 (95% ДИ 1,36 – 2,62), у получавших  $H_2$ -блокаторы — 1,63 (95% ДИ 1,07 – 2,48). При этом у получавших ИПП была выявлена позитивная связь дозы и риска пневмонии [42].

В популяционном исследовании «случай-контроль» S. Gulmez и соавт. при сопоставлении данных 7642 больных внебольничной пневмонией и 34176 лиц группы контроля (из базы данных региона Фунен, Дания), также было показано повышение риска пневмонии у больных, принимавших ИПП (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,3 – 1,7), но не  $H_2$ -блокаторы (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,8 – 1,3). Однако риск был значительно повышен только в начале приема ИПП в ближайшие 7 дней перед заболеванием (ОШ 5,0; 95% ДИ 2,1 – 11,7), тогда как длительный прием ИПП слабо повышал риск внебольничной пневмонии (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2 – 1,4). Связь дозы ИПП и риска пневмонии выявлена не была [43].

М. Sarkar и соавт. при анализе Британской базы данных общей практики выявили 80066 случаев пневмонии, группу контроля составили 799881 человек, не болевших пневмонией как минимум в течение 6 месяцев. Оказалось, что длительный прием ИПП не повышает риск пневмонии (корригированное ОШ 1,02, 95% ДИ 0,97 – 1,08), однако начало приема ИПП в течение 30 дней, предшествовавших заболеванию, связано с риском внебольничной пневмонии. Так, при начале приема ИПП за 2 дня до заболевания СОШ составило 6,53 (95% ДИ 3,95 – 10,80), за 7 дней — 3,79 (95% ДИ 2,66 – 5,42), за 14 дней — 3,21 (95% ДИ 2,46 – 4,18) [44].

Таким образом, на фоне терапии ИПП возможно повышение риска внебольничной пневмонии, однако такое осложнение, скорее, вероятно в начальный период приема ИПП, но не при длительной терапии.

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИПП И РИСК ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРА

Данные о влиянии ИПП на риск переломов шейки бедра также противоречивы. Теоретически ИПП оказывают эффекты, которые могут как увеличить, так и уменьшить такой риск. С одной стороны, на фоне гипохлоргидрии может снижаться абсорбция кальция, с другой — ИПП могут редуцировать резорбцию костей за счет ингибирования вакуолярной  $H^+$ -АТФ-азы остеокластов [45; 46]. В последние годы опубликован ряд исследований «случай-контроль», в которых анализируются данные, полученные из медицинских баз данных. Так, в обзоре L. Laine (2009), посвященном проблеме связи ИПП и переломов, рассмотрены данные трех таких работ. Авторы исследования, проведенного в Великобритании, сопоставили данные 13556 больных с переломами бедра старше 50 лет и 135386 лиц, составивших группу контроля, сопоставимых по полу, возрасту, индексной дате и т. д., на предмет приема ИПП. Было показано увеличение риска перелома бедра при приеме ИПП более года (корректированное ОШ 1,44; 95% ДИ 1,30 – 1,59), при этом наибольший риск отмечался при длительном приеме ИПП в высокой (> 1,75) ежедневной дозе (корректированное ОШ 2,65; 95% ДИ 1,80 – 3,90;  $p < 0,001$ ). В целом риск развития переломов оказался напрямую связанным с длительностью приема ИПП: от 22% при лечении в течение года до 59% при 4-летней терапии по сравнению с не принимавшими эти препараты [47]. Другое исследование, проведенное в Дании в 2000 году, продемонстрировало корректированное ОШ приема ИПП в течение последнего года для всех больных с переломами — 1,18 (1,12 – 1,43), с переломами бедра — 1,45 (1,28 – 1,65) вне связи с дозой препарата. Напротив, исследование переломов позвоночника, запястья и бедра у больных старше 50 лет в Манитобе (Канада) при приеме ИПП более года не выявило нарастания риска переломов (корректированное ОШ 0,99; 95% ДИ 0,90 – 1,11), значимая ассоциация приема ИПП и переломов была отмечена только после 7 лет лечения (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,16 – 3,18). Авторы обзора заключили, что устойчивость позитивных результатов (при невысоких значениях ОШ — менее 2) в этих

исследованиях, их связь с длительностью приема и дозой ИПП диктуют необходимость, как и при назначении любых медикаментов, учитывать показания, не использовать препараты в больших дозах и более длительно, чем это требуется [48].

В проведенном в Великобритании двухфазном исследовании «случай-контроль» оценивался относительный риск переломов бедра, ассоциированный с приемом ИПП, в популяции без основных факторов риска переломов. На первом этапе исследования при сопоставлении данных 4414 больных с переломами бедра в возрасте 50–79 лет с контрольными случаями без перелома были выявлены основные факторы риска переломов бедра. На втором этапе исследования было отобрано 1098 больных с переломами бедра без основных факторов риска переломов, группу контроля составили 10923 человека без основных факторов риска перелома, сопоставимые по возрасту и полу. Данные об использовании ИПП в этих группах сравнили. Оказалось, что ОР переломов бедра среди больных, получавших любые ИПП, составил 0,9 (95% ДИ 0,7 – 0,11), что позволило сделать вывод о том, что применение ИПП не повышает риск переломов бедра у лиц без основных факторов риска [49].

Следовательно, опубликованные данные противоречивы. Тем не менее в мае 2010 года FDA выпустила предупреждение о возможном увеличении риска переломов при приеме ИПП продолжительностью более года и использовании их в высоких дозах.

Ингибиторы протонной помпы произвели революцию в лечении кислотозависимых заболеваний. Высокое значение соотношения эффективность/безопасность обеспечила значительный рост использования препаратов данной группы. Вместе с тем долгосрочная терапия и использование высоких доз ИПП потенциально ассоциированы с рядом побочных эффектов, к числу которых относят кишечные инфекции, внебольничную пневмонию, перелом бедренной кости. Исходя из этого, больные должны получать ИПП по показаниям и столь длительно, сколько требует клиническая ситуация. При достижении клинического и /или эндоскопического эффекта, если необходимость приема ИПП сохраняется, по возможности следует уменьшать дозу до минимально эффективной. Таким образом, разумный подход к назначению ИПП позволяет получить пользу и сделать минимальным риск лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bashford J. N., Norwood J., Chapman S. R. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 452–456.
2. Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M. et al. Use of aspirin and proton pump inhibitors in a 10 million patient database // Gut. — 2008. — Vol. 57, Suppl. II. — A 14.

3. Van Pinxteren B., Numan M. E., Bonis P. A. et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors,  $H_2$ -receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 4. — CD002095.
4. Holtmann G. The clinical usefulness of PPIs: Are they all the same? (Yes) In: «PPIs: Are they all the same? — The Ultimate Debate». — 10 UEGW, Abstract Book. — Geneva, 2002. — P. 10–11.

5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori*-заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — Т. 5. — С. 113–118.
6. Бордин Д. С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 2. — С. 53–58.
7. Wolfe M. M., Soll A. H. The physiology of gastric acid secretion. N Engl J Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1707–1715.
8. Koop H., Klein M., Arnold R. Serum gastrin levels during long-term omeprazole treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 131–138.
9. Guo Y. S., Townsend C. M. Jr. Role of gastrointestinal hormones in pancreatic cancer // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2000. — Vol. 7. — P. 276–285.
10. McWilliams D. F., Watson S. A., Crosbie D. M. et al. Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 795–798.
11. Исаков В. А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клин. фармакол. и тер. — 2004. — № 1. — С. 26–32.
12. Watson S. A., Durrant L. G., Crosbie J. D. et al. The *in vitro* growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin // Int. J. Cancer. — 1989. — Vol. 43. — P. 692–696.
13. Klingensmith M. E., Neville L. J., Delpire E. et al. Gastrin-mediated effects of omeprazole on rat colon mucosa // Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 272–278.
14. Smith J. P., Wood J. G., Solomon T. E. Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 171–174.
15. Seitz J. F., Giovannini M., Gouvernet J. et al. Elevated serum gastrin levels in patients with colorectal neoplasia // J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 541–545.
16. Yapp R., Modlin I. M., Kumar R. R. et al. Gastrin and colorectal cancer. Evidence against an association // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 481–484.
17. Kikendall J. W., Glass A. R., Sobin L. H. et al. Serum gastrin is not higher in subjects with colonic neoplasia // Am. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 87. — P. 1394–1397.
18. Yang Y.-X., Hennessy S., Propert K. et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 748–754.
19. Robertson D. J., Larsson H., Friis S. et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: A population-based, case-control study // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 755–760.
20. Бордин Д. С., Машарова А. А., Лазебник Л. Б. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы и риск колоректального рака (обзор литературы) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 4. — С. 36–38.
21. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998. — С. 77.
22. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N. et al. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, Suppl. 2. — P. 198–203.
23. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. — 1995. — Vol. 19, Suppl. 1. — S. 37–43.
24. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N. et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis // Nippon Rinsho. — 1993. — Vol. 51, № 12. — P. 3231–3235.
25. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // IARC Sci. Publ. — 2004. — Vol. 157. — P. 301–310.
26. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 347–353.
27. Комаров Ф. И., Осадчук А. М., Осадчук М. А. и др. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа // Клин. мед. — 2007. — Vol. 85, № 10. — С. 48–51.
28. Graham D. Y., Opekun A. R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, № 2. — P. 193–200.
29. Solcia E., Fiocca R., Villani L. et al. Effects of permanent eradication or transient clearance of *Helicobacter pylori* on histology of gastric mucosa using omeprazole with or without antibiotics // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. — 1996. — Vol. 215. — P. 105–110.
30. Kuipers E. J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E. C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1018–1022.
31. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. The European *Helicobacter* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
32. Kuipers E. J., Nelis G. F., Klinkenberg-Knol E. C. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial // Gut. — 2004. — Vol. 1. — P. 12–20.
33. Yang H. B., Sheu B. S., Wang S. T. et al. *H. pylori* eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1642–1649.
34. Cunningham R., Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fueling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? // J. Hosp. Infect. — 2008. — Vol. 1. — P. 1–6.
35. Jayatilaka S., Shakov R., Eddi R. et al. *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2007. — Vol. 3. — P. 241–247.
36. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies // C. Majo. — 2004. — Vol. 1. — P. 33–38.
37. Nerandzic M. M., Pultz M. J., Donskey C. J. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 10. — P. 4133–4137.
38. Leonard J., Marshall J. K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, № 9. — P. 2047–2056.
39. Metz D. C. *Clostridium difficile* colitis: wash your hands before stopping the proton pump inhibitor // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, № 9. — P. 2314–2316.
40. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2008. — Vol. 42, № 2. — P. 71–75.
41. Zedtwitz-Liebenstein K., Wenisch C., Patruta S. et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 1118–1122.
42. Laheij R. J., Sturkenboom M. C., Hassing R. J. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 16. — P. 1955–1960.
43. Gulmez S. E., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167, № 9. — P. 950–955.
44. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y. X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia // Ann. Intern. Med. — 2008. — Vol. 149, № 6. — P. 391–398.
45. Tuukkanen J., Vaananen H. K. Omeprazole, a specific inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, inhibits bone resorption *in vitro* // Calcif. Tissue Int. — 1986. — Vol. 38. — P. 123–125.
46. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K. et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, on bone resorption in humans // Calcif. Tissue Int. — 1993. — Vol. 53. — P. 21–25.
47. Yang Y. X., Lewis J. D., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // JAMA. — 2006. — Vol. 296. — P. 2947–2953.
48. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? // Am J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, № 2, Suppl. — S. 21–26.
49. Kaye J. A., Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors // Pharmacotherapy. — 2008.