

Долгосрочная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Long-term therapy GERD with proton pump inhibitors

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, долгосрочная терапия, эффективность, безопасность

Резюме

Долгосрочная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях является сегодня общепризнанным стандартом в лечении этих болезней.

Помимо выраженного антисекреторного эффекта, эти препараты, как и любые другие лекарственные средства, имеют свои побочные действия. Особенно интересует практического врача вопрос, насколько безопасен длительный, в некоторых случаях даже многолетний, приём этих лекарств, который может быть показан определённым категориям больных, например, при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта и на фоне длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Целью нашего обзора является попытка оценить соотношение между пользой и риском долговременной терапии ингибиторами протонной помпы на основании наиболее важных, с нашей точки зрения, исследований, доступных в мировой медицинской научной печати.

Как известно, наиболее часто длительный приём ИПП практикуется по поводу трёх основных видов гастроэнтерологической патологии: ГЭРБ, связанного с ней пищевода Барретта и с целями профилактики кровотечений при длительном приёме НПВП.

Несмотря на обилие возможных побочных эффектов от применения ИПП, складывается впечатление, что клиническую значимость подобных осложнений склонны переоценивать как практические врачи, так и специалисты-исследователи.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimtf@mail.ru

Шелихова Елена Олеговна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: ya.shelih@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

На основании анализа доступной нам литературы, мы сделали вывод, что, несмотря на большое количество исследований, общее качество доказательств неблагоприятных эффектов ИПП является недостаточным. Когда ИПП назначаются по показаниям, их преимущества, вероятно, перевесят их риски. Когда ИПП назначаются не надлежащим образом, эти скромные риски становятся важными, поскольку в этом случае, нет никакой потенциальной выгоды от применения ИПП. Следовательно, большинство солидных рандомизированных многоцентровых долговременных исследований, опирающихся на широкую доказательную базу, свидетельствуют о том, что длительное применение ИПП при лечении рефлюксной болезни, пищевода Барретта и НПВП гастро- и энтеропатии обосновано, если данные лекарственные препараты применяются по показаниям с учётом клинической картины заболевания, а их положительные эффекты превосходят возможные побочные действия.

Abstract

Long-term therapy GERD with proton pump inhibitors

I.L. Kliaritskaia, YA. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

The use of proton pump inhibitors (PPI) in acid-dependent diseases is now a universally recognized standard in the treatment of these diseases.

In addition to the pronounced therapeutic effect, these drugs, like any other medicines, have their side effects. The practical doctors particularly interested in the question of how safe is long-term taking of these medicines, which can be indicated to certain categories of patients, for example, in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus and in prolonged therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).

The purpose of our review is to try to assess the relationship between the benefit and risk of long-term therapy with proton pump inhibitors based on the most important, from our point of view, researches available in the world medical scientific press.

As is known, the most often long-term admission of PPI is practiced in connection with three main types of gastroenterological pathology: GERD, the associated Barrett's esophagus and with the goal of bleeding prevention with long-term NSAID intake.

Despite the abundance of possible side effects from the use of PPIs, it seems that clinical practitioners and researchers are likely to overestimate the clinical significance of such complications.

Based on an analysis of the literature available to us, we concluded that, despite a large number of studies, the overall quality of evidence of adverse effects of PPIs is inadequate. When PPIs are appointed by indications, their benefits are likely to outweigh their risks. When PPIs are not properly prescribed, these modest risks become important, because in this case, there is no potential benefit from the use of PPIs. Consequently, the majority of reliable randomized, multicenter long-term studies based on a broad evidence base indicate that long-term use of PPI in the treatment of reflux disease, Barrett's esophagus and NSAIDs-induced gastro- and enteropathy is reasonable if these medications are used according to indications taking into account the clinical picture of the disease, and their positive effects are superior to possible side effects.

Список сокращений

АРХ – антирефлюксная хирургия
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 КРР – колоректальный рак
 ЛАРХ – лапароскопическая антирефлюксная хирургия
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ПБ – пищевод Барретта
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
 СНС – серьезные неблагоприятные события
 RDA (Recommended Dietary Allowance) – рекомендуемая суточная норма потребления, принятая в США

Ингибиторы протонной помпы являются одними из наиболее широко используемых лекарственных препаратов в современной клинической практике. Первый представитель этой группы, омепразол, внесён в Примерный перечень ВОЗ Основных лекарственных средств — список важнейших лекарственных средств, составляемый Всемирной Организацией Здравоохранения, а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации.

Применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях является сегодня общепризнанным стандартом в лечении этих болезней [1, 2, 3].

Помимо выраженного антисекреторного дей-

ствия, эти препараты, как и любые другие лекарственные средства, имеют свои побочные эффекты [4, 5, 6]. Особенно интересуют практического врача вопрос, насколько безопасен длительный, в некоторых случаях даже многолетний, приём этих лекарств, который может быть показан определённым категориям больных, например, при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и на фоне длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

Целью нашего обзора является попытка оценить соотношение между пользой и риском долговременной терапии ингибиторами протонной помпы на основании наиболее важных, с нашей точки зрения, исследований, доступных в мировой медицинской научной печати.

Как известно, наиболее часто длительный приём ИПП практикуется по поводу трёх основных видов гастроэнтерологической патологии: ГЭРБ [7, 8], пищевода Барретта [9, 10] и с целями профилактики кровотечений при длительном приёме НПВП [11, 12].

Несмотря на обилие возможных побочных эффектов от применения ИПП, складывается впечатление, что клиническую значимость подобных осложнений склонны переоценивать как практические врачи, так и специалисты-исследователи.

Возможные побочные эффекты от применения ИПП и суммарная доказательность их потенциальных побочных эффектов представлены нами в табл. 1 [13].

Доказательность пользы от применения ИПП при лечении ГЭРБ, пищевода Барретта и в качестве профилактики при приёме НПВП по данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, приведена в таблице 2 [13].

Вначале рассмотрим недавнее исследование польских авторов, выполненное в 2015 году и посвящённое долговременной терапии новым ИПП – декслансопразолом, которое поднимает вопросы эффективности и безопасности применения ИПП в течение года [14].

Согласно медицинским показаниям, некоторые формы и осложнения ГЭРБ требуют, чтобы ИПП принимались на постоянной основе. К таким показаниям относятся, например, стадии эрозивного эзофагита C и D по Лос-Анджелесской классификации, метаплазия Барретта или стриктура пищевода. Поэтому стоит упомянуть результаты испытаний, демонстрирующие эффективность и безопасность декслансопразола в долгосрочной терапии (12 месяцев). В дополнение к оценке уровня гастрина, исследовались также морфологические особенности образцов биопсии слизистой оболочки, собранных во время последующих гастроскопий, с особым вниманием, посвящённым наличию либо отсутствию гиперплазии энтерохромаффинных клеток, признакам эпителиальной дисплазии или кишечной метаплазии. В данном исследовании не было обнаружено существенных отклонений указанных па-

раметров во время лечения, охватывающего 1 год. Как и при приёме других ИПП, уровень гастрина увеличивается более чем в два раза в течение первых 3 месяцев лечения, а затем стабилизируется без каких-либо клинических и морфологических последствий. Эффективность долгосрочной терапии с точки зрения контроля симптомов рефлюкса и улучшения качества жизни пациентов сохранялась в течение поддерживающего лечения в течение 1 года периода наблюдения.

Другое исследование по долговременному, до 1 года, применению декслансопразола проведено американскими исследователями в 2009 году [15]. Авторы проанализировали результаты нескольких клинических исследований. Число пациентов, проанализированных в день 1, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, составляло 115, 113, 107, 96 и 81, соответственно, для декслансопразола MR 60 мг и 120, 107, 96, 86 и 67 – для декслансопразола MR 90 мг.

Были объединены данные 4270 пациентов, получавших декслансопразол MR 30 мг (n = 455), 60 мг (n = 2311) или 90 мг (n = 1864); лансопразол 30 мг (n = 1363); или плацебо (n = 896) в шести рандомизированных контролируемых исследованиях и 12-месячное исследование безопасности. Безопасность оценивали с помощью неблагоприятных событий, жизненно важных показателей, электрокардиограмм, клиническо-лабораторных данных и биопсий слизистой желудка. Неблагоприятные события были суммированы на 100 пациенто-месяцев воздействия.

Авторами получены следующие результаты. Число пациентов с частотой нежелательных явлений, вызванным лечением, превышающей единицу, на 100 пациентов в месяц, было выше в группах плацебо (24,49) и лансопразола (21,06), чем в любой группе декслансопразола MR (15,64-18,75). Меньшее число пациентов, получавших декслансопразол MR, прекращали терапию из-за неблагоприятного события ($P \leq 0,05$ против плацебо). Семеро пациентов умерли от событий, которые не были связаны с исследуемым препаратом. Средний уровень сывороточного гастрина повышался во всех группах, кроме плацебо; увеличение это не было связано с дозой. Представляется важным, что никаких клинических значимых изменений в биоптатах слизистой желудка при клинических исследованиях не наблюдалось. Гиперплазия эндокринных клеток, дисплазия и неоплазия не наблюдались. Исследователи пришли к заключению, что декслансопразол MR в дозе 30-90 мг при сроках приёма до 1 года имеет профиль безопасности, сопоставимый с профилем лансопразола.

Одним из наиболее заметных исследований, посвящённых долгосрочному лечению с применением ингибиторов протонной помпы, можно считать работу греческих авторов, результаты которого были опубликованы в журнале *The American Journal of Gastroenterology* в 2005 году [16]. Оно касается долгосрочной кислотосупрессивной терапии при

ГЭРБ при профилактике рецидива кольца Шацкого нижних отделов пищевода и является перспективным рандомизированным исследованием с плацебо-контролем.

Это исследование проводилось у 44 пациентов с симптоматическими кольцами Шацкого, которые были диагностированы эндоскопически и/или рентгенологически. Рандомизированная дилатация пищевода выполнялась в качестве амбулаторной процедуры за один сеанс. После соответствующей оценки с помощью манометрии пищевода и 24-часового амбулаторного мониторинга рН пищевода, пациенты с документированной ГЭРБ (n=14) лечились долгосрочной терапией омепразолом. Остальные пациенты были слепо рандомизированы для получения поддерживающего лечения либо омепразолом (пациенты группы А-15), либо плацебо (пациенты группы В-15). Возникновение необходимости восстановления проходимости пищевода после лечения по данным эндоскопии и / или рентгенографии рассматривалась как рецидив кольца. Частота рецидивов оценивалась во всех группах.

Всем больным назначалось лечение длительно — более 6 месяцев, максимально — до 48 месяцев.

Все бужирования выполнялись без значительных побочных эффектов. 18,2% пациентов (8 из 44,) имели один или несколько рецидивов, в среднем, после 19,0 месяцев. Пациенты с (n=14) или без (n=30) ГЭРБ были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, потреблению сигарет и алкоголя, диаметру просвета пищевода на уровне кольца, давлению покоя нижнего сфинктера пищевода, длительности дисфагии, необходимости приема антацидов в течение последующего периода и продолжительность наблюдения. Не было рецидивов кольца Шацкого в группе пациентов с документированной ГЭРБ (наблюдение [среднее \pm SD]: 43,8 \pm 9,3 месяца, диапазон: 27-62). В группе А (наблюдение [среднее \pm SD]: 37,1 \pm 17,1 месяца, диапазон: 11-66), у одного пациента наблюдался рецидив через 13 месяцев, тогда как в группе В (наблюдение [среднее \pm SD]: 34,3 \pm 14,6 месяца, диапазон: 10-58), у семи пациентов наблюдался рецидив после 19,9 (10,6) месяцев. Вероятность рецидива была выше у пациентов без терапии (группа В) (p=0,008). Таким образом, эти данные подтверждают гипотезу о том, что у пациентов с симптоматическими кольцами Шацкого антисекреторная поддерживающая терапия после бужирования может предотвратить рецидив кольца Шацкого. Столь длительный, до 4 лет, успешный приём ИПП может являться свидетельством достаточной безопасности и высокой эффективности долгосрочного лечения кислотозависимых заболеваний с применением ИПП.

Одним из первых обширных долгосрочных исследований, посвящённых лечению препаратами ИПП, является работа голландских авторов, Klinkenberg-Knol и соавторов, выполненная в 2000 году [17]. Своей задачей они поставили оценку эффективности и безопасности долгосрочного пода-

вления секреции кислоты. Примечательно, что в данной работе оценивалось состояние слизистой оболочки желудка путём получения биоптатов и его изменения под влиянием лечения ИПП. Авторы анализировали данные пациентов с рефрактерным рефлюкс-эзофагитом, которые проходили поддерживающую терапию в дозе \geq 20 мг омепразола ежедневно в течение среднего периода в течение 6,5 лет (диапазон 1,4-11,2 года). Пациенты с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, резистентные к длительной терапии антагонистами H_2 -рецепторов и не имевшие возможности проведения хирургического вмешательства, оценивались, по крайней мере, ежегодно для оценки наличия эндоскопического рецидива и гистологических изменений в теле желудка. Авторы получили следующие результаты: у 230 пациентов (средний возраст — 63 года при включении в исследование, 36% — \geq 70 лет) было 158 рецидивов эзофагита в течение 1490 лет лечения (1 на 9,4 года), при этом отсутствовала значимая разница в частоте рецидивов между *Helicobacter pylori* — положительными и — отрицательными пациентами. Все пациенты продемонстрировали заживление во время продолжительной терапии омепразолом при той же или более высокой дозе. Годовая частота возникновения атрофии слизистой оболочки желудка составляла 4,7% и 0,7% у *H. pylori*-положительных и — отрицательных пациентов, соответственно, что наблюдалось главным образом у пожилых пациентов с умеренным или тяжелым гастритом на момент включения в исследование. У пациентов с исходно умеренным или тяжелым гастритом показатели были сходными: 7,9% и 8,4%, соответственно. Кишечная метаплазия тела желудка была редкой, и не наблюдалось никакой дисплазии или новообразований у данных пациентов. На основании полученных научных данных авторы из Амстердама сделали вывод о том, что долгосрочная терапия омепразолом (до 11 лет) является высокоэффективной и безопасной для контроля рефлюкс-эзофагита.

Существует мнение, что долговременное подавление кислоты ускоряет атрофический гастрит у *Helicobacter pylori* — положительных больных. Одними из первых ответ на этот вопрос пытались получить бельгийские исследователи, изучавшие влияние долгосрочной терапии лансопразолом на развитие атрофического гастрита [18]. Задачами этого исследования были изучение клинической и эндоскопической эффективности и динамика гистологической картины слизистой оболочки желудка на фоне пятилетней поддерживающей терапии лансопразолом в дозе 30 мг. Семьдесят восемь пациентов с эндоскопически доказанным эзофагитом наблюдались авторами в течение 5 лет. Биопсии, взятые в начале исследования, во время наблюдения и через 5 лет были получены ими у 73 пациентов. Авторами получены следующие результаты. Общий эндоскопический показатель рецидива ГЭРБ составил 14,1%. В начале исследования 34 пациента были отрицательными на *Helicobacter pylori* и 39

Суммарная доказательность потенциальных побочных эффектов ингибиторов протонной помпы [13]

Потенциальное неблагоприятное воздействие	Оцениваемые побочные действия	Общее качество доказательности
Болезнь почек	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Отсутствие дозозависимого эффекта 	Очень низкое
Слабоумие	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Очень низкое
Трещина в кости	<ul style="list-style-type: none"> • Противоречивые результаты • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Низкое или очень низкое
Инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> • Результаты различаются между РКИ и обсервационными исследованиями • Вторичный анализ данных РКИ • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Очень низкое
Малый кишечный бактериальный рост	<ul style="list-style-type: none"> • Редкие данные • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Патогенетическая предвзятость 	Низкое
Спонтанный бактериальный перитонит	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Очень низкое
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Низкое
Пневмония	<ul style="list-style-type: none"> • Результаты различаются между РКИ и обсервационными исследованиями • Вторичный анализ данных РКИ • Небольшой клинический эффект • Отсутствие дозозависимого эффекта • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда • Патогенетическая предвзятость 	Очень низкое
Недостаточность микроэлементов	<ul style="list-style-type: none"> • Противоречивые результаты • Небольшой клинический эффект • Отсутствие дозозависимого эффекта • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Низкое или очень низкое
Злокачественные опухоли ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Результаты различаются между РКИ и обсервационными исследованиями • РКИ используют суррогатные исходы • Небольшой клинический эффект • Ошибочный прогноз привёл к переоценке степени вреда 	Очень низкое

– положительными. Гистологически наблюдалось две атрофии, 25 антральных гастритов, 12 пангастритов. Через 5 лет гистологические изменения не наблюдались у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов. В *Helicobacter pylori* – положительной группе у 20 пациентов развился пангастрит, у шести была нормальная гистология, а у одного – антральный гастрит. Увеличения роста кишечной метаплазии не наблюдалось, но имелась тенденция к регрессии атрофии в антруме и к увеличению степени атрофии слизистой в теле желудка. На основании своих исследований авторами были сделаны выводы: поддерживающая терапия с помощью лансопразола

в дозе 30 мг является эффективной. У *Helicobacter pylori* – положительных больных развитие железистой атрофии и кишечной метаплазии не ускоряется. Эрадикацию *Helicobacter pylori* следует рассматривать только из-за более высокого риска развития рака, связанного с хроническим гастритом, индуцированным инфицированием *Helicobacter pylori*.

Безопасность длительного применения ИПП по данным контролируемых рандомизируемых исследований SOPRAN и LOTUS оценивали в своей работе британские исследователи в 2015 году [19].

Анализировались результаты исследования SOPRAN, сравнивая долгосрочное использование

Табл. 2

Доказательность пользы от применения ИПП при лечении ГЭРБ, пищевода Барретта и в качестве профилактики при приеме НПВП [13]

Потенциальный побочный эффект	Оцениваемые побочные действия	Общее качество доказательности
ГЭРБ с эзофагитом или стриктурой	Возможность распространения наблюдаемого явления на нетяжёлый эзофагит Отсутствие долговременных данных	От умеренного до высокого
ГЭРБ без эзофагита или стриктуры	Возможность распространения наблюдаемого явления на относительно лёгкие симптомы Отсутствие долговременных данных Отсутствие данных об объективных исходах	Умеренное
Пищевод Барретта с ГЭРБ	Непрямые свидетельства, экстраполированные с ГЭРБ Отсутствие долговременных данных	От умеренного до высокого
Пищевод Барретта без ГЭРБ	Противоречивые результаты Небольшой эффект	Низкое
Профилактика кровотечений, вызванных приёмом НПВП	Возможность распространения наблюдаемого явления на относительно низкий риск кровотечения Отсутствие долговременных данных	Высокое

омепразола с оперативным лечением с открытым доступом и исследования LOTUS, в котором сравнивалось долгосрочное использование эзомепразола с лапароскопической АРХ.

Авторы этих исследований также оценивали безопасность длительного применения ИПП. В исследовании была поставлена следующая цель: оценить безопасность долгосрочной терапии ИПП омепразолом и эзомепразолом путем анализа данных рандомизированных исследований СОПРАН и ЛОТОС. Данные о безопасности были получены у пациентов в течение 12-летнего периода исследования SOPRAN (n=298) и 5-летнего периода исследования LOTUS (n=514). Авторами проанализированы серьезные неблагоприятные события (СНС) и изменения лабораторных показателей. По данным обоих исследований, о СНС сообщалось с одинаковой частотой в группах лечения ИПП и АРХ. Принимая во внимание временные рамки, количество смертельных СНС в двух исследованиях было низким в обеих группах лечения. Лабораторные исследования, включая общий анализ крови и показатели уровня ферментов печени, электролитов, витамина D, витамина B₁₂, фолата и гомоцистеина, не показали клинически значимых изменений с течением времени. Как и ожидалось, гастрин и хромогранин А были повышенными в группах, получавших лечение ИПП, с наибольшим увеличением этих показателей в течение первого года терапии. Исследователи сделали вывод о том, что в течение 5-12 лет непрерывной терапии ИПП никаких серьезных проблем безопасности не возникало.

Группой европейских исследователей из разных стран в 2016 году было проведено сравнение контроля кислотности через 5 лет после антирефлюксной хирургии и долговременного лечения

эзомепразолом [20]. Они поставили цель сравнить способность лапароскопической антирефлюксной хирургии (ЛАРХ) и эзомепразола контролировать рН пищевода на протяжении 5 лет у пациентов с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Также изучали, имелась ли взаимосвязь между параметрами рН пищевода и желудка, как под влиянием лечения, так и без него, с долгосрочными результатами лечения. Авторами были проанализированы данные проспективного рандомизированного открытого исследования, сравнивающего эффективность и безопасность ЛАРХ с приёмом эзомепразола (20 или 40 мг/сут) в течение 5 лет у пациентов с ГЭРБ. Амбулаторные внутрипищеводные и внутрижелудочные 24-часовые данные мониторинга рН сравнивались между группами до ЛАРХ или до начала лечения эзомепразолом и через 6 месяцев и 5 лет спустя. Другая цель работы заключалась в оценке связи между исходными и 6-месячными параметрами рН и повышением дозы эзомепразола, появлением симптомов ГЭРБ и неудачей лечения в течение 5 лет у пациентов, получавших ЛАРХ или эзомепразол. Авторами были получены следующие результаты. В группе ЛАРХ (n=116) медиана 24-часового воздействия кислоты на слизистую пищевода составляла 8,6% в начале исследования и 0,7% через 6 месяцев и 5 лет (P < 0,001 по сравнению с исходным уровнем). В группе эзомепразола (n=151) медианное 24-часовое воздействие кислоты на слизистую пищевода составляло 8,8% на исходном уровне, 2,1% через 6 месяцев и 1,9% через 5 лет (P < 0,001, как для терапии ИПП против исходного уровня рН, так и ЛАРХ против эзомепразола). Желудочная кислотность была стабильной в обеих группах. У пациентов, которым потребовалось увеличение дозы до 40 мг/сут, наблюдался бо-

лее тяжелый рефлюкс в положении лёжа на спине в начале исследования, а после повышения дозы ИПП как экспозиция пищевода кислотой, так и кислотность желудка достоверно снижались ($P < 0,02$). Параметры пищевода и внутрижелудочного рН, как без лечения, так и под влиянием лечения, не позволяли предсказать вероятность рецидива симптоматики. Авторами были сделаны следующие выводы. В проспективном исследовании пациентов с хроническим ГЭРБ рефлюкс эзофагеальной кислоты значительно снижался как при ЛАРХ, так и при терапии эзомепразолом. Тем не менее, пациенты, получавшие ЛАРХ, имели значительно больший эффект в 24-часовом воздействии на пищеводную кислоту через 6 месяцев и 5 лет. Пищеводная и желудочная рН, как без лечения, так при лечении, не предсказывали долгосрочные результаты лечения. Аномально высокий рН в лежачем положении предсказывает необходимость в дальнейшем увеличении дозы эзомепразола. Таким образом, о скольконибудь значимых отрицательных эффектах ингибиторов протонной помпы при пятилетнем лечении в обследуемых группах больных выявлено не было.

Южнокорейские исследователи изучили вопрос о возможности влияния приёма ингибиторов протонного насоса на риск колоректального рака (КРР) в группах с низким уровнем риска. Для этого было проведено Корейское общенациональное проспективное когортное исследование [21]. Своей целью они поставили определение клинического значения долгосрочного применения ингибиторов протонной помпы для возникновения колоректального рака. Они провели популяционное проспективное когортное исследование с использованием базы данных общенациональных претензий в Корею, объединенной с данными национального медицинского обследования. Исследуемая когорта включала в общей сложности 451.284 участников, которые отслеживались для выявления случаев КРР с 2007 года. Были оценены и стандартизованы использование ИПП до даты индексирования с использованием системы «Определенная ежедневная доза». Авторы рассчитали коэффициенты риска и их доверительные интервалы на 95% для оценки взаимосвязи между использованием ИПП и возникновением КРР с использованием моделей пропорциональной регрессии коэффициента пропорциональности Кокса с корректировкой на потенциальные помехи. Был проведен анализ подгрупп влияния воздействия ИПП на развитие КРР, стратифицированного по риску КРР. Авторами были получены следующие результаты: наблюдалось 5.304 случая КРР в течение периода исследования в 2.908.152 человеко-лет. Использование ИПП не было связано с общим риском КРР. Частота КРР была выше среди людей, которые были пожилыми, мужского пола, страдали ожирением и чаще употребляли алкоголь, а также среди тех, у кого было чещ наблюдались сопутствующие заболевания. Дальнейший анализ подгрупп показал, что риск воздействия ИПП повышался ли-

нейно, зависимым от дозы способом, с количеством факторов риска КРР, для которых уровень риска считался низким. Таким образом, в группе с низким уровнем риска использование ИПП было связано с повышением риска КРР, хотя эта связь не перевесила значение обычных факторов риска.

Сравнение эффективности и безопасности лечения рабепразолом в дозе 10 и 20 мг с плацебо в 5-летней поддерживающей терапии у пациентов, с ранее диагностированной эрозивно-язвенной ГЭРБ, было проведено группой авторов из Флориды в 2005 году [22]. Пациенты числом 497 были рандомизированы для приема однократной ежедневной дозы 10- или 20-мг рабепразола или плацебо. Первичной мерой эффективности было эндоскопически зарегистрированное отсутствие эрозий или язв пищевода. Через 5 лет частота рецидивов в обеих группах пациентов, получающих рабепразол, была значительно ниже, чем у получающих плацебо и составила для рабепразола в дозе 20 мг 11%, в дозе 10 мг – 23%, для плацебо – 63%. Соответственно, достоверность была $P < 0,001$ для рабепразола против плацебо, $P = 0,005$ для дозировки рабепразола 20 мг против 10 мг. Обе дозы рабепразола значительно превосходили плацебо в предотвращении рецидива частоты изжоги и улучшения качества жизни пациентов. Анализ неблагоприятных событий, результатов биопсии и лабораторных показателей не выявил доказательств наличия клинически значимых побочных эффектов 5-летнего применения ИПП. Авторами сделан вывод о том, что пятилетняя поддерживающая терапия рабепразолом для предотвращения рецидива эрозивного или язвенного ГЭРБ, эффективна и хорошо переносится пациентами.

Одним из наиболее важных документов, вышедших в последнее время, с нашей точки зрения, являются «Практические советы от AGA – оценка рисков, связанных с долгосрочным использованием ингибиторов протонной помпы. Экспертный обзор и практические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации» за 2017 год, опубликованные в журнале *Gastroenterology* [13].

Цель этого обзора – оценить риски, связанные с долгосрочным использованием ингибиторов протонной помпы, с упором на долгосрочное использование ИПП для трех распространенных показаний: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта и лекарственная профилактика пищеводных и гастродуоденальных кровотечений. Рекомендации, изложенные в этом обзоре AGA, основаны на мнениях экспертов и соответствующих публикациях из PubMed, EMBASE и Cochrane library (до июля 2016 года). Специалисты AGA в рассматриваемом нами обзоре дают некоторые практические рекомендации, по долговременному применению ИПП, в частности, следующие:

Рекомендация 1

Пациенты с ГЭРБ и осложнениями, связанными с кислотой (например, эрозивный эзофагит или пеп-

тическая стриктура), должны принимать ИПП для краткосрочного лечения, поддерживающего лечения и долгосрочного контроля симптомов.

Рекомендация 2

Пациентам с неосложненной ГЭРБ, которые отвечают на краткосрочный приём ИПП, следует впоследствии попытаться прекратить их приём или уменьшить дозу. Пациентам, которые не могут уменьшить дозу ИПП, следует рассмотреть возможность проведения амбулаторного мониторинга рН/импеданса пищевода, прежде чем выносить решение о пожизненном приёме ИПП, с целью дифференциальной диагностики ГЭРБ и функциональных синдромов. Лучшими кандидатами для такой тактики могут быть пациенты с преимущественно нетипичными симптомами или те, у кого нет явной предрасположенности к ГЭРБ (например, центрального ожирения, большой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы).

Рекомендация 3

Пациенты с пищеводом Барретта и манифестным течением ГЭРБ, должны принимать ИПП длительное время.

Рекомендация 4

Для бессимптомных больных с пищеводом Барретта следует рассмотреть возможность использования долгосрочного приёма ИПП.

Рекомендация 5

Пациенты с высоким риском развития гастроудоденального или кишечного кровотечения, индуцированного приёмом НПВП, должны принимать ИПП, если приём НПВП продолжается.

Рекомендация 6

Дозу ингибиторов протонной помпы при долгосрочном приёме следует периодически пересматривать, так, чтобы больной принимал самую низкую эффективную дозу ИПП для управления его состоянием.

Рекомендация 7

Больным, долгосрочно принимающим препараты группы ИПП, регулярный приём пробиотиков для предотвращения инфекций, не показан.

Рекомендация 8

Пациентам – долгосрочным потребителям препаратов ИПП, не требуется повышать потребление кальция, витамина В₁₂ или магния выше границ, рекомендованных в «Recommended Dietary Allowances» (RDA) [23] для здоровых людей.

Рекомендация 9

Больным, длительно получающим лечение ИПП, не требуется регулярно проводить анализы или контролировать такие показатели, как минераль-

ная плотность костной ткани, уровень креатинина сыворотки, магния или витамина В₁₂.

Баланс между рисками и преимуществами при долгосрочном приёме ИПП

Специалисты AGA в своём обзоре подчёркивают, что, несмотря на длинный список потенциальных побочных эффектов, связанных с ИПП, качество доказательств, лежащих в основе этих данных, как правило, низкое и очень низкое. Кроме того, показатели абсолютного увеличения риска осложнений для отдельных пациентов являются скромными, особенно при назначении препаратов 1 раз в день. AGA рекомендует, чтобы при лечении осложненной ГЭРБ, неосложненной ГЭРБ с объективными доказательствами избыточной кислотности, пищевода Барретта с симптомами ГЭРБ и профилактики НПВП-индуцированных кровотечений у пациентов с повышенным риском, больные принимали ИПП на долгосрочной основе. Для тех больных, которые не относятся к этим категориям, отсутствие убедительных доказательств риска осложнений при длительном приёме ИПП означает, что соотношение риска и пользы долговременного приёма ИПП у них на сегодняшний день менее очевидно.

Какие меры могут быть использованы для смягчения потенциальных рисков долгосрочной терапии ИПП?

Смягчение потенциальных рисков ИПП достигается путем сокращения дозы ИПП или при применении дополнительных препаратов, снижающих конкретный вид риска. Литература, касающаяся сокращения дозы ИПП, редкая и почти полностью ограничена пациентами с неосложненным ГЭРБ. У большинства больных с неосложненной ГЭРБ кратность приёма ИПП может быть уменьшена с двух раз в день до одного [24]. В одном из исследований треть пациентов с неосложненной ГЭРБ, у которых были эффективны ИПП, успешно перешла на приём H₂-гистаминоблокаторов, а еще у 16% приём любых антисекреторных препаратов был полностью отменён [25]. Больным с неэрозивной ГЭРБ, которым приём ИПП не может быть полностью отменён, обычно вполне достаточна терапия по требованию [26]. Поскольку снижение ИПП по этому сценарию часто бывает успешным, специалисты AGA считают полезным периодически переоценку тактики лечения пациентов, находящихся на долгосрочном приёме ИПП, чтобы гарантировать, что им назначают самые низкие дозы, достаточные для контроля за их состоянием [13].

С другой стороны, пациентам с осложнённой ГЭРБ, обычно не удаётся успешно снизить дозу ИПП [27]. Наверное, наиболее сложной категорией пациентов являются те, кто хорошо отвечает на ежеднев-

ный приём ИПП, но не может снизить дозу ниже этого предела. Поскольку такие пациенты сталкиваются с необходимостью пожизненной терапии ИПП, AGA рекомендует выявлять доказательства связи данного заболевания с кислотой (например, путем проведения амбулаторного мониторинга pH / импеданса пищевода). Это тестирование, вероятно, выявит подгруппу пациентов, у которых существует очень низкая корреляция между симптомами и кислотными рефлюксами; у этих пациентов следует предпринять энергичные усилия для прекращения приёма или сокращения дозы ИПП [28].

Литература, касающаяся использования добавок для уменьшения потенциальных рисков долговременного лечения ИПП, также ограничена. Пробиотики никогда не тестировались на предмет их способности предотвращать инфекции у долгосрочных потребителей ИПП [29]. Поскольку абсолютные показатели частоты развития таких инфекций крайне низки, то по мнению специалистов AGA, пробиотики вряд ли принесут пользу в этой ситуации. Дополнительный приём кальция и витамина D не приводит к радикальному снижению риска переломов костей [30]. Поэтому маловероятно, что врачебная тактика регулярного дополнения лечения больных, долговременно принимающих ИПП, кальцием, витамином D или другими витаминами может принести пользу. Точно так же, AGA не рекомендует рутинное тестирование минеральной плотности костей или регулярный мониторинг уровня витаминов и минералов у больных – долгосрочных потребителей ИПП. Следует отметить, что если у взрослых лиц, длительно принимающих ИПП, наблюдаются показатели потребления по уровню кальция и витаминов ниже рекомендованных «Recommended Dietary Allowance» (RDA), то AGA рекомендует этим лицам назначать соответствующие лекарственные препараты, чтобы показатели потребления соответствовали рекомендациям RDA [31].

В целом, по мнению специалистов AGA, лучшая тактика смягчения потенциальных рисков длительного приёма ИПП на современном этапе – это избегать назначения ИПП, когда они не показаны, и уменьшать их дозу до минимальной, если они показаны больному.

Таким образом, на основании анализа доступной нам литературы, можно сделать вывод, что, несмотря на большое количество исследований, общее качество доказательств неблагоприятных эффектов ИПП является недостаточным. Когда ИПП назначаются по показаниям, их преимущества превышают потенциальные риски. Когда ИПП назначаются не надлежащим образом, эти скромные риски приобретают более важное значение, поскольку в этом случае, нет никакой потенциальной выгоды от применения ИПП. Следовательно, большинство солидных рандомизированных многоцентровых долговременных исследований, опирающихся на широкую доказательную базу, свидетельствуют о

том, что длительное применение ИПП при лечении рефлюксной болезни, пищевода Барретта и НПВП гастро- и энтеропатии обосновано, если данные лекарственные препараты применяются по показаниям с учётом клинической картины заболевания, а их положительные эффекты превосходят возможные побочные действия.

Литература

1. Hawkey, C.J., Karrasch, J.A., Szczepanski, L. et al, *Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med.* 1998;338:727–734.
2. Scheiman, J.M., Yeomans, N.D., Talley, N.J. et al, *Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol.* 2006;101:701–710.
3. Chan, F.K., Wong, V.W., Suen, B.Y. et al, *Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet.* 2007;369:1621–1626.
4. Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F.P. et al, *Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med.* 2016;176:238–246.
5. 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;265:419–428.
6. Maggio, M., Lauretani, F., Ceda, G.P. et al, *Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. Bone.* 2013;57:437–442.
7. Kabrilas, P.J., Shaheen, N.J., Vaezi, M.F. et al, *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology.* 2008;135:1383–1391.
8. Katz, P.O., Gerson, L.B., Vela, M.F. *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–328 (quiz 329).
9. *American Gastroenterological Association, Spechler, S.J., Sharma, P. et al, American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology.* 2011;140:1084–1091.
10. Shaheen, N.J., Falk, G.W., Iyer, P.G. et al, *ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol.* 2016;111:30–50 (quiz 51).
11. Lanza, F.L., Chan, F.K., Quigley, E.M. et al, *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol.* 2009;104:728–738.
12. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S. et al, *ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. Am J Gastroenterol.* 2008;103:2890–2907.
13. Freedberg DE., Kim LS., Yu-Xiao Yang. *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;152:706–715.
14. Skrzydło-Radomska B, Radwan P. *Dexlansoprazole – a new-generation proton pump inhibitor. Przegląd Gastroenterologiczny.* 2015;10(4):191–196. doi:10.5114/pg.2015.56109.
15. Peura D.A. Metz D.C. Dabholkar A.H. Paris P. et al. *Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Nov 15;30(10):1010-21.
16. Sgouras SN, Vlachogiannakos J, Karamanolis G et al. *Long-Term Acid Suppressive Therapy May Prevent the Relapse of Lower Esophageal (Schatzki's) Rings: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. The American Journal of Gastroenterology* 100, pages 1929–1934 (2005).
17. Elly C. Klinkenberg-Knol, Frits Nelis, John Dent, Pleun Snel, Brent Mitchell, Peter Prichard, David Lloyd. *Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology* 2000;118:661-669.
18. Geboes K. Dekker W. Mulder C.J.J., Nusteling K. *Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. Aliment Pharmacol Ther,* 2001, 15, 1819-1826.
19. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP. *Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1162-74.
20. Hatlebakk Jan G. et al. *Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy*

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:678–685.

21. Hwang IC, Chang J, Park SM Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One*. 2017 Dec 7;12(12):e0189114. doi: 10.1371/journal.pone.0189114. eCollection 2017.
22. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02555.x>.
23. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
24. Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:247–253.
25. Inadomi J.M., Jamal R., Murata, G.H. et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1095–1100.
26. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:195–204.
27. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:183–191.
28. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55:1398–1402.
29. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
30. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354:669–683.
31. Bailey R.L., Dodd K.W., Goldman J.A. et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr*. 2010;140:817–822.