DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403

Ингибиторы протонной помпы — это близкие или дальние родственники? (Лекция)

С.В. Плюснин

НОЧУ ДПО Медицинский стоматологический институт, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — лекарственные средства, которые блокируют H^+-K^+-АТФазу на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Благодаря данному фармакологическому эффекту удается ингибировать образование соляной кислоты и, следовательно, ее секрецию. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы 6 ИПП (международное непатентованное наименование). ИПП, обладая доказанными в большом количестве клинических исследований эффективностью и безопасностью, имеют ряд особенностей, отраженных в их инструкциях по медицинскому применению. На данные особенности лечащему врачу необходимо обратить внимание до старта терапии ИПП. Автором рассматриваются особенности фармакокинетики, фармакодинамики различных ИПП, а также вопросы эффективности и безопасности их применения. Обсуждаются побочные эффекты ИПП, в том числе и редкие, такие как психические нарушения (галлюцинации), бронхоспазм, подострая кожная красная волчанка. Автор делает акцент на особенностях метаболизма различных ИПП и возможности развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, что особенно важно учитывать при использовании ИПП в лечении пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с печеночной недостаточностью, при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, инструкции по применению, побочные эффекты, эрадикация, *Helicobacter pilori*.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Плюснин С.В. Ингибиторы протонной помпы — это близкие или дальние родственники? (Лекция). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):398–403. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403.*

Are proton pump inhibitors close or distant relatives? (Lecture)

S.V. Plyusnin

Non-State Educational Private Institution Of Additional Professional Education "Medical Dental Institute", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are drugs that block H^+-K^+-ATPase on the apical membrane of the gastric parietal cells. Due to this pharmacological effect, it is possible to achieve inhibition of hydrochloric acid and its secretion formation. To date, 6 PPIs (under an international nonproprietary name) have been registered in the Russian Federation. PPIs, having proven efficacy and safety in many clinical studies, have several patterns reflected in their patient information leaflet. The attending physician should pay attention to these patterns before starting PPIs therapy. The author considers the characteristics of pharmacokinetics, pharmacodynamics of various PPIs, as well as the issues concerning efficacy and safety of use. The lecture also discusses the adverse events of PPIs, including rare ones, such as mental disorders (hallucinations), bronchospasm, subacute cutaneous lupus erythematosus. The author focuses on the metabolism peculiarities of various PPIs and the possibility of adverse drug interactions. It is especially important to consider the PPIs administration in the treatment of elderly and senile patients, patients with liver failure, during the eradication of *Helicobacter pylori*.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, patient information leaflet, adverse events, eradication, *Helicobacter pylori*.

FOR CITATION: *Plyusnin S.V. Are proton pump inhibitors close or distant relatives? (Lecture). Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):398–403 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-398-403.*

Введение

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — лекарственные средства, которые блокируют H^+-K^+-АТФазу (протонный насос) на апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка, благодаря чему удается ингибировать образование соляной кислоты и, следовательно, ее секрецию. Все ИПП — родственники, представляющие одну фармакологическую группу, а вот близкие или дальние — предмет для дискуссии. ИПП по соотношению эффективности и безопасности являются лидерами в фармакологии и практической медицине. Если считать по международному непатентованному наименованию, то в Российской Федерации зарегистрировано 6 ИПП: омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол, декслансопразол, рабепразол. В клинической практике врачи и пациенты чаще имеют дело с торговыми наименованиями, которых намного больше.

Особенности ИПП

Лидером по количеству зарегистрированных торговых наименований является, конечно, первый ИПП — омепразол. В мире он начал применяться в 1988 г., а в России — в начале 90-х. Именно омепразол благодаря своему появлению на фармацевтическом рынке и доступной цене изменил всю ситуацию с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в России. До его появления лучшим средством лечения язвенной болезни считался хороший хирург. Молодым врачам может показаться невероятным, но до появления омепразола в СССР, а затем в России язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки эффективно лечили атропином в каплях. В 2022 г. практическому применению омепразола в России исполнится 30 лет.

Омепразол и эзомепразол иногда в сознании практикующего врача разнесены друг от друга достаточно дале-

ко. На самом деле их можно назвать очень близкими родственниками. Основой омепразола и эзомепразола служит одна молекула. Омепразол — смесь (рацемат) левых и правых оптических изомеров, тогда как эзомепразол является S (левым)-изомером омепразола. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью, часть S-изомера *in vivo* превращается в R-изомер [1]. При внимательном прочтении инструкции по применению ззомепразола можно встретить множество отсылок именно к омепразолу [1]. Ситуация с лансопразолом и декслансопразолом напоминает описанную выше с омепразолом и эзомепразолом, только здесь преимущество отдано правым изомерам при создании декслансопразола (лат.: *dexter* — «правый»). Пантопразол, согласно данным J. Kirchheimer et al. [2], имел самый низкий потенциал кислотосупрессии среди ИПП, а рабепразол — наиболее высокий. Другой отличительной особенностью рабепразола является преимущественно неферментативный метаболизм, минимальная способность вступать в межлекарственные взаимодействия и, как следствие, минимальная возможность развития побочных эффектов [3], а также эзофагопротекторный потенциал.

Побочные эффекты ИПП

При проведении опроса среди членов Российской гастроэнтерологической ассоциации было установлено, что наиболее часто врачи назначают следующие ИПП: Омез®, Нексиум®, Нольпаза®, Разо®, Париет®. Предпочтения разделились примерно по 20%, но следует учесть, что Разо® и Париет® — это рабепразол. Почему именно рабепразолу были отданы предпочтения врачей? Рассмотрим возможные побочные эффекты указанных препаратов, которые отражены в инструкции по медицинскому применению (ИМП) (табл. 1) [1, 4–7].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, отмечены в ИМП всех обсуждаемых ИПП (см. табл. 1). Но есть и отличия: например, стоматит и кандидоз ЖКТ указаны среди побочных эффектов препаратов Нексиум® и Омез®, а микроскопический колит — побочный эффект препаратов Нольпаза® и Нексиум®.

Применение Разо и Париета не вызывает нарушения зрения, которое отмечено в инструкциях препаратов Нольпаза®, Нексиум® и Омез® (см. табл. 1). Именно из-за возникающей нечеткости зрения, а также из-за головокружения при приеме ряда ИПП пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Говоря о более редких побочных эффектах ИПП, следует отметить психические нарушения. За более чем 30-летнюю практику я дважды сталкивался с возникновением галлюцинаций на фоне приема ингибиторов секреции соляной кислоты. Описание развития психических нарушений при приеме ИПП (омепразол, пантопразол) встречается в литературе [8, 9]. Опасность их кроется именно в их редкости при общей безопасности ИПП. При приеме рабепразола нарушений писхики не описано (среди побочных эффектов в инструкциях по применению указанных препаратов не отмечена ни депрессия, ни бессонница, ни агрессивное поведение, ни галлюцинации). Также к редким побочным эффектам ИПП относится бронхоспазм, который, согласно ИМП, возникает при приеме препаратов Омез® и Нексиум® и не отмечен в ИМП препаратов Нольпаза®, Разо® и Париет® (см. табл. 1).

Известно, что применение препарата Нольпаза® (см. табл. 1) может вызывать подострую кожную красную волчанку (ПККВ). В ИМП отмечено, что в случае возникновения очагов поражения кожи, особенно на участках, подвергшихся воздействию солнечных лучей, а также при наличии артралгии, пациент должен незамедлительно обратиться за медицинской помощью. ПККВ вследствие предшествующей терапии ИПП может увеличить риск развития ПККВ при последующей терапии другими ИПП. Упоминаний о возникновении ПККВ при применении препаратов Омез®, Нексиум®, Разо® и Париет® в инструкциях указанных препаратов нет. Но возможность появления алопеции и фотосенсибилизации зафиксирована у препаратов Нексиум® и Омез® [1].

Для большинства ИПП беременность и лактация являются противопоказаниями для применения (см. табл. 1), однако в ИМП препарата Омез® указано, что результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии клинически значимого негативного влияния омепразола на беременность и состояние здоровья плода или новорожденного. Омепразол проникает в материнское молоко, однако при применении препарата в терапевтических дозах негативного влияния на ребенка не ожидается.

Из ИПП, применяемых при почечной, печеночной недостаточности и у пожилых пациентов наибольшую безопасность продемонстрировал рабепразол (табл. 2). Так, в ИМП препаратов Разо® и Париет® отмечено, что пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени хорошо переносят рабепразол в дозе даже 20 мг 1 р/сут, хотя терапевтическая доза рабепразола составляет 10 мг/сут (самая низкая терапевтическая доза из всех ИПП).

Минимум побочных эффектов при использовании рабепразола обусловлен его фармакокинетическими особенностями. Рабепразол метаболизируется двумя путями: значительная часть принятой дозы рабепразола метаболизируется системно неферментативным путем с образованием тиоэфирных производных, а меньшая часть дозы подвергается метаболизму в печени посредством цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) с образованием сульфонового и десметилового производных [3]. Например, при приеме эзомепразола рекомендуется контролировать международное нормализованное отношение (МНО) в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина. Рабепразол, согласно результатам исследований с участием здоровых добровольцев, не вступает в фармакокинетические и клинически значимые взаимодействия с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой CYP (варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам) [1].

Потенциал кислотосупрессии ИПП

J. Kirchheimer et al. [2] проанализировали данные 57 исследований и установили, что на основании результатов 24-часового изменения внутрижелудочного pH ИПП располагались в следующем порядке по возрастанию кислотосупрессии: пантопразол, лансопразол, омепразол, эзомепразол и рабепразол. Имея максимальный потенциал кислотосупрессии, чем достигается снижение фактора агрессии, рабепразол может усиливать факторы защиты при кислотозависимых заболеваниях. В доклинических

исследованиях рабепразола, омепразола и лансопразола было показано, что только рабепразол усиливает выработку муцина. Рабепразол показал одинаковое позитивное действие на факторы защиты и у животных, и у человека. У 21 здорового добровольца в двойном слепом исследовании изучено влияние рабепразола на содержание муцина, слизи в желудочном соке и на вязкость желудочного сока. Содержание слизи при введении рабепразола достоверно увеличивалось как при стимулированном пентагастрином введении (3,36±0,39 против 1,50±0,32 мг/мл, p<0,001), так и при базальном состоянии (3,31±0,38 против 2,28±0,36 мг/мл, p<0,01). Содержание муцина при приеме рабепразола было в 2,6 раза выше (0,96±0,08 против 0,36±0,06 мг/мл, p<0,0001) при стимуляции и на 41% (0,82±0,09 против 0,58±0,09 мг/мл, p<0,05) выше в базальных условиях. Вязкость желудочного сока при введении рабепразола также была достоверно выше как в стимулированных (p<0,01), так и в базальных (p<0,05) условиях [10]. После введения рабепразола достоверно увеличивалась и концентрация пищеводного муцина [11]. Усиление секреции пищеводного муцина, основного защитного компонента пищеводного преэпителиального барьера, при введении рабепразола может трансформироваться в эзофагопротекторный потенциал у пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

Таблица 1. Побочные эффекты ИПП [1, 4–7]
Table 1. Proton-pump inhibitors side effects [1, 4–7]

Побочные эффекты	Омез®	Нексиум®	Нольпаза®	Разо®	Париет
Нарушения психики	Нечасто: бессонница. Редко: возбуждение, спутанность сознания, депрессия. Очень редко: агрессия, галлюцинации	Нечасто: сонливость, бессонница. Редко: возбуждение, замешательство, депрессия. Очень редко: агрессия, галлюцинации	Нечасто: нарушение сна. Редко: депрессия. Очень редко: дезориентация. Частота неизвестна: галлюцинации, спутанность сознания	Нет	Нет
Управление автомобилем и сложными механизмами	Во время применения омепразола следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций	В связи с тем, что во время терапии препаратом Нексиум® могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами	Следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенного внимания, так как возможно развитие головокружения и нарушения зрения	Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов маловероятно, что рабепразол оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае появления сонливости, головокружения следует избегать этих видов деятельности	Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности
Нарушения со стороны органов дыхания	Редко: бронхоспазм	Редко: бронхоспазм	Нет	Нет	Нет
Нарушение зрения	Редко: нечеткость зрения	Нечасто: нечеткость зрения	Редко: нарушение зрения / нечеткость зрения	Нет	Нет
Нарушения со стороны кожи	Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница. Редко: алопеция, фотосенсибилизация. Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница. Редко: алопеция, фотосенсибилизация. Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз	Нечасто: кожная сыпь/экзантема/высыпание, кожный зуд. Редко: крапивница, ангионевротический отек. Частота неизвестна: синдром Стивенса — Джонсона, синдром Лайелла, мультиформная эритема, светочувствительность, ПККВ	Нечасто: сыпь. Редко: буллезные высыпания, крапивница. Очень редко: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона	Редко: буллезные высыпания, крапивница. Очень редко: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона
Нарушения со стороны ЖКТ	Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота. Редко: сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз	Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота. Нечасто: сухость во рту. Редко: стоматит, кандидоз ЖКТ. Очень редко: микроскопический колит	Часто: железистые полипы дна желудка (доброкачественные). Нечасто: диарея, тошнота/рвота, вздутие живота и метеоризм, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, боль и дискомфорт в животе. Частота неизвестна: микроскопический колит	Боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту	Боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту

Таблица 1. Побочные эффекты ИПП [1, 4–7] (окончание)
Table 1. Proton-pump inhibitors side effects [1, 4–7]

Побочные эффекты	Омез®	Нексиум®	Нольпаза®	Разо®	Париет
Беременность и лактация	Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния на беременность и состояние здоровья плода или новорожденного. Проникает в материнское молоко, однако при применении в терапевтических дозах негативного влияния на ребенка не ожидается	В настоящее время нет достаточного количества данных о применении препарата во время беременности. Назначать препарат следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать препарат во время кормления грудью	В качестве меры предосторожности необходимо исключить применение во время беременности. По причине недостаточной информации необходимо принятие решения о прекращении грудного вскармливания либо отмене/приостановлении лечения препаратом	Данных по безопасности применения во время беременности нет, не следует применять за исключением тех случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком, поэтому препарат нельзя применять в период грудного вскармливания	Данных по безопасности применения во время беременности нет, не следует применять за исключением тех случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком, поэтому препарат нельзя применять в период грудного вскармливания

Таблица 2. Показания к применению и дозировка ИПП [1, 4–7]
Table 2. Indications for use and dosage of PPIs [1, 4–7]

Препарат	Омез®	Нексиум®	Нольпаза®	Разо®	Париет
Показания	Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, такие как изжога, кислая отрыжка. ЯБЖ и ДПК (лечение и профилактика). Эрадикация *H. pylori* при ЯБЖ и ДПК в составе комбинированной терапии. Рефлюкс-эзофагит, симптоматическая ГЭРБ. Синдром Золлингера — Эллисона	ГЭРБ. ЯБЖ и ДПК (в составе комбинированной терапии): - лечение язвы ДПК, ассоциированной с *H. pylori*; - профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *H. pylori*. Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы, для профилактики рецидива. Пациенты, длительно принимающие НПВС. Синдром Золлингера — Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатическая гиперсекреция	ЯБЖ и ДПК (в стадии обострения), эрозивный гастрит (в том числе связанный с приемом НПВС). ГЭРБ, в том числе эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит и ассоциированные с ГЭРБ симптомы. Эрадикация *H. pylori* в комбинации с двумя антибиотиками. Синдром Золлингера — Эллисона и другие патологические состояния, связанные с повышенной желудочной секрецией	Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомы ГЭРБ. ЯБЖ в стадии обострения и язва анастомоза. Язвенная болезнь ДПК в стадии обострения. Эрозивная и язвенная ГЭРБ или рефлюкс-эзофагит. Поддерживающая терапия ГЭРБ. Неэрозивная ГЭРБ. Синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБЖ и ДПК или хроническим гастритом в составе комбинированной терапии	Симптомы диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе симптомы ГЭРБ. ЯБЖ в стадии обострения и язва анастомоза. Язвенная болезнь ДПК в стадии обострения. Эрозивная и язвенная ГЭРБ или рефлюкс-эзофагит. Поддерживающая терапия ГЭРБ. Неэрозивная ГЭРБ. Синдром Золлингера — Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью (в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией)
Эрадикация *H. pylori*					
Дозы	20 мг 2 р/сут или 40 мг 1 р/сут	20 мг 2 р/сут	40 мг 2 р/сут	20 мг 2 р/сут	20 мг 2 р/сут
Длительность	1 нед.	1 нед.	7–14 дней	1 нед.	1 нед.
Применение при почечной и печеночной недостаточности и у пожилых (60+)					
Тяжелая почечная недостатоность	С осторожностью	Коррекция дозы не требуется. С осторожностью	Максимум 40 мг	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется
Тяжелая печеночная недостаточность	Максимум 20 мг/сут	Максимум 20 мг/сут	Максимум 40 мг	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется
Пожилой возраст	Максимум 20 мг/сут	Коррекция дозы не требуется	Максимум 40 мг	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется

Примечание. *ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка.*

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Показания и дозировки

Интересным в ИМП обсуждаемых ИПП представляется показание к эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori)* (см. табл. 2). Самой радикальной в этом случае выглядит ИМП препарата Нольпаза®, а самыми консервативными — ИМП препаратов Нексиум® и Париет®. В работе A. Petrillo et al. [12] указано, что эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что связанный с *H. pylori* атрофический гастрит может быть защитным фактором в отношении пищевода Барретта и, следовательно, узловых аденокарцином и аденокарцином пищевода. С учетом этих данных позиция препаратов Нексиум® и Париет® выглядит более предпочтительной. В данной работе отмечено, что заболеваемость дистальными опухолями желудка, связанными с питанием и *H. pylori*, снизилась, а частота рака гастроэзофагеального соединения и пищевода стремительно увеличивается [9]. И здесь уместно сказать о том, что в большинстве ИМП обсуждаемых препаратов отсутствует такое показание к эрадикации, как инфицированность *H. pylori*. Среди показаний к эрадикации *H. pylori* представлены или только язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и хронический гастрит, который, в отличие от функциональной диспепсии, может быть диагностирован лишь при гистологическом исследовании биоптата. Очень актуальным в этой части представляется ИМП препарата Нексиум®, в которой имеются отдельные указания для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* и профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *H. pylori*). Дозы ИПП, применяемых для эрадикации *H. pylori*, и длительность самой эрадикационной терапии, указанные в ИМП обсуждаемых препаратов, представлены в таблице 2.

Практически ни одна из ИМП не укладывается в привычную для сознания врача схему эрадикационной терапии, либо длительность терапии кажется не такой, о которой обычно говорят на лекциях (для препаратов Нексиум® и Париет® указанная продолжительность терапии ограничена одной неделей), либо комбинация антибиотиков исключает квадротерапию. Так, Нексиум® однозначно рекомендуется комбинировать только с кларитромицином и амоксициллином [1]. Рекомендации по сочетанию ИПП с антибиотиками обоснованы тем, что у пациентов, получавших лечение метронидазолом в комбинации с другими антибиотиками, наблюдались случаи развития печеночной недостаточности, потребовавшей проведения трансплантации печени. При назначении метронидазола следует тщательно взвешивать показания для длительного приема данного лекарственного средства и при отсутствии строгих показаний избегать его длительного применения. При приеме тетрациклина, который тоже может входить в схемы эрадикационной терапии, со стороны пищеварительной системы, кроме рвоты, диареи, тошноты, эзофагита и гастрита, возможно развитие изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатотоксическое действие, панкреатит, энтероколит.

Юридические аспекты

На сегодня понятно, что взаимодействие *H. pylori* с организмом человека сложное, в некоторой степени индивидуальное и до конца не изученное. Врач должен знать, что колонизация *H. pylori* снижает риск заболеваний пищевода (в том числе злокачественных) [12–14], бронхиальной астмы и атопии, а также, возможно, ожирения и сахарного диабета, и учитывать это при назначении лечения [15].

Что же делать практикующему врачу в ситуации разноречивых клинических рекомендаций? Нередко утверждается, что эрадикация *H. pylori* показана всем, у кого она обнаружена, при этом в качестве основания приводятся различные протоколы, стандарты и клинические рекомендации. Для того чтобы врач не оказался в сложной юридической ситуации, ему очень важно знать основные положения Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». 18 декабря 2018 г. Президентом РФ подписан закон № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». Применение клинических рекомендаций в нашей стране стало регулироваться не просто приказом Минздрава России, а дополненным Федеральным законом № 323, в статье 37 которого предусмотрено, что клинические рекомендации необходимо утвердить установленным порядком до 31 декабря 2021 г. Ранее утвержденные клинические рекомендации (протоколы лечения) применяются до их пересмотра в соответствии с Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. № 489 лишь до 31 декабря 2021 г. С 1 января 2022 г. будут действовать только те клинические рекомендации, что размещены на официальном сайте Минздрава России. При этом по каждому заболеванию, состоянию (группе заболеваний, состояний) для взрослых и детей может быть одобрено и утверждено соответственно не более одной клинической рекомендации. Для язвенной болезни клинические рекомендации существуют с 2019 г. В них безальтернативным основанием для эрадикации *H. pylori* признается язвенная болезнь после хирургического лечения (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [16].

Клинические рекомендации

Мы уже обсудили выше, какой рекомендацией будут пользоваться все врачи при эрадикации *H. pylori*. Следующей клинической рекомендацией воспользуются не все, но большинство врачей: всем пациентам с язвенной болезнью с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* с целью профилактики последующих рецидивов язвенной болезни рекомендуется проведение эрадикационной терапии (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) [16].

Рекомендацией о проведении эрадикационной терапии с целью профилактики язвенной болезни и ее обострений всем лицам с наличием инфекции *H. pylori* при отсутствии противопоказаний воспользуется, вероятно, меньшинство осведомленных врачей (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5) [16], т. е. части пациентов реализация данной рекомендации, как уже написано выше, может принести больше вреда, чем пользы, тем более с учетом новых данных [12]. Но для ряда пациентов, имеющих отягощенную наследственность, данная рекомендация может оказаться целесообразной, хотя в утвержденных Минздравом России рекомендациях по раку желудка в разделе «Профилактика рака желудка»

не содержится указаний об эрадикационной терапии всем инфицированным *H. pylori* пациентам. Заключительным ограничением исследования [14] является отсутствие данных о взаимосвязи между инфекцией *H. pylori*, заболеваемостью раком желудка и смертностью. При этом снижение влияния курения и диеты с высоким содержанием соли на заболеваемость раком желудка, особенно среди мужчин и жителей Восточной Азии, может быть оптимальным вариантом первичной профилактики [12–14].

Заключение

В настоящей лекции много внимания уделено информации, содержащейся в инструкциях по применению лекарственных препаратов. На самом же деле Федеральным законом № 323 предусмотрено, что стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе клинических рекомендаций и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармако-терапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Если опираться на ИМП лекарственного препарата, то можно убедиться, что наиболее безопасным ИПП, особенно для пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью и при вынужденной полипрагмазии, к которой относится и эрадикационная терапия *H. pylori*, является в силу неферментативного метаболизма рабепразол.

Литература/References

1. Нексиум®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%b5%d0%ba%d1%81%d0%b8%d1%83%d0%bc&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения: 11.06.2021). [Nexium®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%b5%d0%ba%d1%81%d0%b8%d1%83%d0 %bc & OwnerName = & MnfOrg = & MnfOrgCountry = & isfs = 0 & isND = -1 & regtype = 1% 2c6 & pageSize = 10 & order = RegDate & orderType = desc & pageNum = 1 (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].
2. Kirchheimer J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of proton pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:19–31.
3. Ishizaki T., Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(Suppl 3):27–36. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00022.x.
4. Омез®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u043e%u043c%u0435%u0437&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения: 11.06.2021). [Omez®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u043e%u043c%u0435%u0437&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&Disfs-10reg & amp; RegDate & orderType = desc & pageNum = 1 (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].
5. Нольпаза®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%bb%d1%8c%d0%bf%d0%b0%d0%b7%d0%b0&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения: 11.06.2021). [Nolpaza®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%bb%d1%8c%d0%bf%d0%b0%d0 % b7% d0% b0 & OwnerName = & MnfOrg = & MnfOrgCountry = & isfs = 0 & isND = -1 & regtype = 1% 2c6 & pageSize = 10 & order = RegDate & orderType = desc & pageNum = 1 (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].
6. Разо®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4c6f0da-6f4d-4251-ad9b-f7dfe6ccd125&t= (дата обращения: 11.06.2021). [Razo®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4c6f0da-6f4d-4251-ad9b-f7dfe6ccd125&t= (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].
7. Париет®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u043f%u0430%u0440%u0438%u0435%u0442&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1 (дата обращения: 11.06.2021). [Pariet. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%u043f%u0430%u0440%u0438%u0435%u0442&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOregrgCount=&MnfOrg=&MnfOisfrgCount=&MnfOrg=&MnfOregrgCount=1= 2c6 & pageSize = 10 & order = RegDate & orderType = desc & pageNum = 1 (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].
8. Sebastián Domingo J.J. Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as you might think. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(4):266–267. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.05.002.
9. Razdan A., Viswanathan R., Tusher A. Pantoprazole-Induced Delirium: Review of a Case and Associated Literature. Case Rep Psychiatry. 2018;2018:1232535. DOI: 10.1155/2018/1232535.
10. Sarosiek I., Olyaee M., Majewski M. et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential Dig Dis Sci. 2009;54:2137–2142. DOI: 10.1007/s10620-008-0589-z.
11. Skoczylas T. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid related disorders. Dig. Dis. Sci. 2003;48:322–328.
12. Petrillo A., Smyth E.C. 27 years of stomach cancer: painting a global picture. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):5–6. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30357-7.
13. Wang Z., Shaheen N.J., Whiteman D.C. et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. Am J Gastroenterol. 2018;113(8):1148–1155. DOI: 10.1038/s41395-018-0070-3.
14. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;5(1):42–54. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0.
15. Blaser M.J., Chen Y., Reibman J. Does Helicobacter pylori protect against asthma and allergy? Gut. 2008 May;57(5):561–567. DOI: 10.1136/gut.2007.133462.
16. Язвенная болезнь. Клинические рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/277_1 (дата обращения: 11.06.2021). [Peptic ulcer. Clinical guidelines. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/277_1 (access date: 11.06.2021) (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:
Плюснин Сергей Вениаминович — *д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии Ночу Дпо "Медицинский Стоматологический Институт"; 127253, Россия, г. Москва, ул. Псковская, д. 9, к. 1; ORCID iD 0000-0002-4885-8976.*
Контактная информация: *Плюснин Сергей Вениаминович, e-mail: plsv@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *07.07.2021.*
Поступила **после рецензирования** *30.07.2021.*
Принята в печать *24.08.2021.*

ABOUT THE AUTHOR:
Sergey V. Plyusnin — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Therapy, Non-State Educational Private Institution Of Additional Professional Education "Medical Dental Institute"; 9/1, Pskovskaya str., Moscow, 127253, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4885-8976.*
Contact information: *Sergey V. Plyusnin, e-mail: plsv@mail.ru.*
Financial Disclosure: *the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *07.07.2021.*
Revised *30.07.2021.*
Accepted *24.08.2021.*