

УДК [616.98:579.835.12]-085.27

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* при приеме нестероидных противовоспалительных средств

В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

H. pylori eradication therapy for patients receiving nonsteroid antiinflammatory drugs

V.T. Ivashkin, T.L. Lapina

Chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow State medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development

Цель обзора. Осветить значение эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Основные положения. НПВС и *H. pylori* служат независимыми факторами риска язвообразования. Проведение эрадикационной терапии *H. pylori* является важнейшей мерой предупреждения гастроуденальной язвы и ее осложненного течения, особенно если профилактика проведена до начала приема НПВС.

При длительном применении НПВС профилактический эффект от эрадикации *H. pylori* менее выражен. Низкие дозы или специальные лекарственные формы аспирина могут не только вызывать эрозии и язвы, но и приводить к развитию желудочно-кишечных кровотечений. Своевременное проведение эрадикационной терапии у лиц, принимающих аспирин, может снизить риск возникновения у них язвенного кровотечения даже без поддерживающего лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП).

The aim of review. To demonstrate value of *H. pylori* eradication therapy in patients for prophylaxis and treatment of *nonsteroid antiinflammatory drugs* (NSAID)-induced gastropathies.

Key points. NSAID and *H. pylori* act as independent risk factors of ulcer development. Eradication therapy is the major way of prevention of gastroduodenal ulcer and its complications, especially if prophylaxis is carried out prior to onset of NSAID treatment.

At long-term application of NSAID the preventive effect of *H. pylori* eradication is less pronounced. Low doses or special aspirin preparations can not only cause erosions and ulcers, but also result in development of gastro-intestinal bleedings. Well-timed eradication therapy in patients receiving aspirin can decrease risk of ulcer bleeding even without maintenance treatment by *proton pump inhibitors* (PPI). Diagnostics *H. pylori* with prescription of antihelicobacter therapy at positive result should be provided in all patients receiving aspirin, with peptic ulcer in past history. Pantoprazole should be preferred at complex treatment of these patients to decrease adverse effects due to drug interaction.

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld.1, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow State medical university

Диагностика *H. pylori* с назначением при положительном результате антигеликобактерной терапии должна быть выполнена всем лицам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, с наличием язвы в анамнезе. Пантопразолу следует отдать предпочтение при комплексном лечении данной категории больных с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате лекарственного взаимодействия.

Заключение. Успешное и своевременное сочетание эрадикационной терапии и самостоятельного назначения ИПП – важная предпосылка к предотвращению опасных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и аспирина.

Ключевые слова: НПВС, аспирин, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Об актуальности проблемы лечения и профилактики гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), свидетельствует современная практика оказания амбулаторной и госпитальной помощи. Так, по данным поликлиники г. Москвы [1], в качестве причины желудочно-кишечного кровотечения дуоденальная язва была установлена в 39,6% случаев, причем в 57,5% она была обусловлена приемом лекарственных препаратов (аспирина, НПВС, не прямых антикоагулянтов); язва желудка привела к кровотечению в 29,8% случаев, при этом в 52,8% она возникла на медикаментозном фоне. У пациентов старческого возраста НПВС-индуцированное поражение верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) – эрозивный эзофагит, эрозивный антральный гастрит, эрозивный бульбит, язва антрального отдела – диагностировано в 25,8% и было связано с приемом аспирина (в том числе вместе с клопидогрелем), НПВС и их комбинаций [2]. В НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН при обследовании 240 больных ИБС у 30% перед операцией выявлена гастропатия, вызванная приемом аспирина (язвы обнаружены в 23,6%, эрозии – в 76,4%) [5].

Наличие *H. pylori* является независимым фактором риска образования язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [14], а лечение, направленное на эрадикацию инфекции, рассматривается как важнейшая мера профилактики и лечения НПВС-гастропатии. Проведение эрадикационной терапии при приеме аспирина и НПВС особенно актуально в нашей стране, где хронический геликобактерный гастрит практически во всех случаях служит фоновым заболеванием. Показания и особые условия проведения антигеликобактерного лечения при приеме НПВС актуализированы в последнем согласительном докладе *Европейской группы по изучению Helicobacter* (EHSG), посвященном диагностике и лечению инфекции *H. pylori* (Маастрихтский консенсус IV) [20].

Conclusion. Successful and well-timed combination of eradication treatment and standalone PPI therapy is the important prerequisite in avoidance of dangerous gastro-intestinal complications at intake of NSAID and aspirin.

Key words: NSAID, aspirin, proton pump inhibitors, pantoprazole.

Цель обзора – показать значение эрадикационной терапии *H. pylori* для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом НПВС.

Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВС обусловлено неселективным ингибированием *циклооксигеназы* (ЦОГ) – фермента, катализирующего синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простаглицлина и тромбосана. Простаноиды – важнейшие медиаторы воспаления, боли, терморегуляции, но их физиологические эффекты этим не исчерпываются, они занимают существенное место в регулировании функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Фармакологическое ингибирование ЦОГ, в первую очередь, облегчает симптомы воспаления и боли.

Повреждение слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВС вызвано снижением синтеза простагландинов, имеющих цитопротективное значение за счет ингибирования ЦОГ-1. Такие простагландины, как PGE2 и PGE1, синтезируемые благодаря ЦОГ-1, экспрессируемой слизистой оболочкой, снижают секрецию кислоты париетальными клетками желудка, увеличивают местный кровоток, стимулируют слизеобразование и секрецию бикарбонатов. Многие НПВС химически обладают свойствами кислоты с константой диссоциации (pKa) 3–5: в кислой среде желудка эти молекулы легко ионизируются и проникают внутрь эпителиоцитов гастродуоденальной слизистой оболочки, накапливаясь в них и оказывая прямое повреждающее действие. Доказано, что некоторые НПВС напрямую могут ингибировать синтез муцина и секрецию бикарбонатов; химическая связь этих веществ с фосфолипидами желудочной слизи снижает ее гидрофобность. НПВС влияют на пролиферацию эпителиоцитов, снижая защитные свойства эпителия и способность к адекватной репарации [18, 22, 23]. Таким образом, в самом механизме действия указанных препаратов заложена возможность повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки.

Эрадикационная терапия оказывает активное влияние на желудочную кислотную продукцию, приводит к ликвидации активности хронического гастрита, изменению морфофункциональных характеристик гастродуоденальной слизистой оболочки и к восстановлению ее защитных возможностей [3, 4, 19]. При «эссенциальной» язвенной болезни устранение инфекции *H. pylori* оказывается достаточным для предотвращения рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [12]. Более того, эрадикационная терапия рассматривается как решающая мера профилактики повторных кровотечений из язвы. В систематический обзор этой проблемы были включены 7 исследований с участием 578 человек — повторные кровотечения после антигеликобактерной терапии возникли в 2,9% случаев, а в группе без эрадикации *H. pylori* и поддерживающего лечения — в 20%: *отношение шансов* (ОШ) составило 0,17 (95% ДИ 0,10–0,32); ЧБНЛ = 7 (95% ДИ 5–11). При анализе еще 3 исследований (470 больных) число повторных кровотечений после эрадикации *H. pylori* оказалось равным 1,6% в сравнении с 5,6% при отсутствии эрадикации, но с поддерживающей антисекреторной терапией: ОШ 0,24 (95% ДИ 0,09–0,67); ЧБНЛ = 20 (95% ДИ 12–100) [13].

Очевидно, что прием НПВС будет с годами только увеличиваться в разных регионах и группах населения. Это связано со старением популяции и ростом назначения аспирина как антиагреганта, с одной стороны, и с большой доступностью различных лекарственных форм НПВС — как рецептурных, так и безрецептурных, с другой стороны. Даже при активном проведении успешной эрадикационной терапии употребление НПВС опасно развитием осложненного течения пептической язвы. Так, в странах с низкой частотой *H. pylori* эту инфекцию не называют главной причиной перфораций и желудочно-кишечных кровотечений. В США, например, согласно регистру пациентов, которые в связи с серьезными осложнениями пептической язвы перенесли экстренные операции (ушивание прободной язвы, гастрэктомия в том числе с ваготомией), лишь у 26% был выявлен *H. pylori*, а прием НПВС зарегистрирован в 53% случаев [29]. Установлено, что инфекция *H. pylori* или попытка ее эрадикации в анамнезе были более редкими факторами риска кровотечения из пептической язвы в группе больных с кровотечением по сравнению с лицами без кровотечения.

Согласно мультивариантному анализу независимыми факторами риска язвенного кровотечения были мужской пол — ОШ 1,78 (95% ДИ 1,10–2,89), злоупотребление алкоголем — 2,08 (1,29–3,14), прием аспирина и/или антиагрегантов — 2,35 (1,45–3,82) и язвенный анамнез — 2,46 (1,36–4,46). При сравнении значимости инфек-

ции *H. pylori* и приема аспирина/антиагрегантов больший риск кровотечения оказался у *H. pylori*-негативных лиц, получающих антиагрегантную терапию, чем у *H. pylori*-позитивных лиц, не принимающих антиагреганты [15].

Представление о двух самостоятельных причинах развития гастродуоденальной язвы — инфекции *H. pylori* и НПВС — легло в основу положений Маастрихтского консенсуса III, сводившихся к следующему [19].

- У больных, продолжительное время получающих НПВС и страдающих язвенной болезнью (в том числе с язвенным кровотечением в анамнезе), длительное поддерживающее лечение *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) для предотвращения язвы и язвенного кровотечения превосходит по эффективности эрадикационную терапию.

- Эрадикация *H. pylori* при продолжительном приеме НПВС важна, но недостаточна для предупреждения НПВС-гастропатии.

- При первичном назначении НПВС эрадикация *H. pylori* может предотвратить язвы и кровотечения.

Маастрихтский консенсус IV существенно усилил необходимость эрадикации *H. pylori* при приеме НПВС, что следует расценивать как важную новацию доклада EHSO. Акцент был смещен с профилактики НПВС-гастропатии с помощью длительного назначения ИПП на важность диагностики и ликвидации *H. pylori* (особенно при планировании продолжительного лечения с применением НПВС). Была конкретизирована оценка необходимости эрадикации *H. pylori* с точки зрения имеющихся факторов риска НПВС-гастропатии и ее осложнений. Положения Маастрихтского консенсуса IV, касающиеся рекомендаций в отношении НПВС и *H. pylori*, представлены в табл. 1.

М. Vergara и соавт. [28] проанализировали 5 исследований (939 пациентов): пептическая язва обнаружена у 34 из 459 больных (7,4%) после эрадикационной терапии и у 64 из 480 больных (13,3%) контрольной группы. ОШ составило 0,43 (95% ДИ 0,20–0,93). Специальный анализ показал, что эрадикационная терапия существенно более эффективна, если она назначена до начала приема НПВС — ОШ 0,26 (95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с уже принимающими НПВС — ОШ 0,95 (95% ДИ 0,53–1,72). Два исследования (385 больных) сравнивали эрадикационную терапию и прием ИПП: наличие пептической язвы обнаружено у 5 пациентов из 196 (2,6%) после эрадикации *H. pylori* и ее отсутствие при поддерживающей терапии с применением ИПП (ОШ 7,34; 95% ДИ 1,27–43,6).

Итак, профилактический эффект от проведения антигеликобактерного лечения различен в зависимости от приема НПВС. Гораздо более продуктивно проводить эрадикационную терапию до

Таблица 1

Эрадикационная терапия при приеме НПВС (по [20])

Положения	Степени рекомендаций и уровни научной доказанности
<i>H. pylori</i> увеличивает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина в низких дозах	B, 2a
Эрадикация <i>H. pylori</i> снижает риск развития неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина в низких дозах	A, 1b
Эрадикация <i>H. pylori</i> полезна до начала приема НПВС и обязательна у больных с наличием язвы в анамнезе	A, 1b
Однако только эрадикационная терапия не снижает частоту гастродуоденальных язв у больных, уже длительно принимающих НПВС	A, 1b
Диагностика <i>H. pylori</i> должна быть выполнена всем пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту, с наличием язвы в анамнезе. Язвенное кровотечение маловероятно у таких больных после эрадикационной терапии, даже при отсутствии назначения лечения для защиты слизистой оболочки	B, 1b

Примечания: использованы 4 степени рекомендаций — A, B, C и D, где A соответствует высшей степени; уровень научной доказанности 2a соответствует систематическим обзорам когортных исследований, 1b — рандомизированным контролируемым исследованиям с узким доверительным интервалом.

начала применения НПВС, тогда как эрадикация на фоне длительного приема этих средств оказывает менее отчетливое профилактическое действие. Очевидный успех профилактики гастропатии в случае длительного применения НПВС имеет антисекреторная терапия с использованием ИПП. Таким образом, место и значение эрадикационной терапии и/или самостоятельного применения ИПП при НПВС-гастропатии четко определены.

Аналогичные данные получены в мета-анализе 2012 г., включавшего более широкий спектр исследований с 1989 по 2010 г. Подтверждено, что НПВС и *H. pylori* служат независимыми факторами риска язвообразования: частота пептической язвы при приеме НПВС составила 31,2% у *H. pylori*-позитивных и 17,9% у *H. pylori*-негативных лиц (ОШ 3,08; 95% ДИ 1,26–7,55). Пептическая язва возникала у 6,4% больных после эрадикационной терапии и у 11,8% при ее отсутствии (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,36–0,74).

Профилактическое устранение *H. pylori* оказалось более действенным в случае проведения антигеликобактерного лечения до начала приема НПВС (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) и в азиатской популяции (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,16–0,56) [27].

Очевидно, что решение о профилактике НПВС-гастропатии с помощью эрадикации *H. pylori* или длительной антисекреторной/цитопротективной терапии следует принимать на основе оценки вероятности повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки. Факторы риска развития НПВС-гастропатии и ее осложнений приведены в табл. 2 с учетом соответствующих рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов.

Американская коллегия гастроэнтерологов дает четкие рекомендации по профилактике осложнений НПВС-гастропатии в зависимости от указанных степеней риска [17]. Больным, которые относятся к группе высокого риска, лучше избегать

Таблица 2

Факторы риска повреждающего действия НПВС на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (по [17])

Степень риска	Факторы риска
Высокий	В анамнезе осложненная язва, особенно недавняя
Умеренный (1–2 фактора риска)	Множественные факторы риска (>2) Возраст >65 лет Высокая доза НПВС В анамнезе неосложненная язва
Низкий	Одновременный прием аспирина (в том числе в низких дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов Нет факторов риска
<i>H. pylori</i> — это независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно	

приема НПВС. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью (селективные ингибиторы ЦОГ-2 с одновременным курсом мисопростола или ингибитора протонной помпы). Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, рекомендуются или селективные ингибиторы ЦОГ-2, или неселективные НПВС вместе с мисопростолом или ИПП. Лицам без факторов риска профилактические назначения не требуются.

Специальное внимание уделено *H. pylori* как независимому и дополнительному фактору риска. В Маастрихтском консенсусе IV за *H. pylori* закреплено значение самостоятельного фактора риска неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС. Анамнез язвенной болезни как важнейший фактор риска делает эрадикационную терапию **обязательной** перед началом приема НПВС или аспирина [20].

Представляется принципиально существенным положение Маастрихтского консенсуса IV об ulcerогенном значении низких доз аспирина. Указанные дозы или «смягченные» формы препарата могут не только вызывать эрозии и язвы, но и приводить к развитию желудочно-кишечных кровотечений. Так, согласно мета-анализу 24 рандомизированных клинических исследований, включавшему более 60 тыс. больных со средним сроком наблюдения свыше 2 лет, кровотечение возникло у 2,47% принимавших аспирин и у 1,42% принимавших плацебо (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,51–1,88). Подчеркнуто, что низкие дозы аспирина и применение специальных лекарственных форм не снижают риск кровотечения [11]. Опасно сочетание низких доз аспирина с другими НПВС.

При анализе частоты возникновения язвы и осложнений язвы у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом ($n=8059$), принимающих селективные (целекоксиб 800 мг/сут) и неселективные (ибупрофен 2400 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут) НПВС, оказалось, что изучавшийся показатель был выше при приеме неселективных НПВС по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (3,54 против 2,08%). Сочетание НПВС с аспирином существенно увеличивало частоту возникновения гастродуоденальной язвы, в том числе с осложненным течением — при приеме целекоксиба и аспирина до 4,07%, неселективных НПВС и аспирина — до 6,00% [24].

Увеличивается риск кровотечения и при двойной антиагрегационной терапии (аспирин и клопидогрел): при фибрилляции предсердий на фоне двойной терапии желудочно-кишечное кровотечение возникло в 1,1% случаев в год по сравнению с 0,5% в год на фоне только аспирина [6].

Признание *H. pylori* в качестве устранимого фактора риска язвообразования и осложненного течения язвы имеет важнейшее практическое зна-

чение. Своевременное проведение эрадикационной терапии у лиц, принимающих аспирин, может нивелировать опасность возникновения у них язвенного кровотечения даже без поддерживающего лечения ИПП.

В рамках проспективного исследования на протяжении 10 лет осуществлялось наблюдение за несколькими группами, принимающими аспирин: 1) пациентами с кровотечением в анамнезе с доказанной эрадикацией *H. pylori* (когорта с успешной эрадикационной терапией); 2) больными с кровотечением в анамнезе, не инфицированными *H. pylori* (*H. pylori*-негативная когорта); 3) бессимптомными лицами, принимающими аспирин, без язвенной болезни или кровотечения в анамнезе (когорта среднего риска возникновения кровотечения). Частота язвенного кровотечения по группам составила соответственно 1,08, 5,77 и 0,66 на 100 пациенто-лет. Так, было доказано, что у больных, принимающих аспирин, с язвенным кровотечением в анамнезе эрадикация *H. pylori* снижает риск его повторного возникновения в течение 10-летнего наблюдения [10]. Положение Маастрихтского консенсуса IV о том, что диагностика *H. pylori* с назначением при положительном результате антигеликобактерного лечения должна быть выполнена **всем принимающим ацетилсалициловую кислоту с наличием язвы в анамнезе**, по сути, придает стратегии «test-and-treat» законную силу для этой группы пациентов [9, 20].

К сожалению, достаточно часто в качестве аргумента отказа от эрадикационной терапии при назначении аспирина и других НПВС выдвигается опасение лекарственного взаимодействия при приеме нескольких лекарственных препаратов или при двойной антиагрегационной терапии. Следует констатировать, что аргументы эти слабые: лечебный и профилактический эффект от эрадикационной терапии или приема ИПП существенно превосходит возможный риск лекарственного взаимодействия.

В качестве ИПП как основы любой схемы эрадикационной терапии или для самостоятельного применения в данной ситуации целесообразно выбрать пантопразол, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Нольпаза. Пантопразол отличается высокой безопасностью из-за крайне низкой вероятности наступления лекарственного взаимодействия. Это объясняется его низкой аффинностью к цитохрому P450 (гораздо ниже, чем у омепразола) и особенностями биотрансформации [26]. Еще одной характеристикой молекулы пантопразола служит способность к активации в узком диапазоне pH. Пантопразол переходит в активную форму, которая собственно и может ковалентно связываться с SH-группой протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) париетальной клетки при pH=1 в отличие от других ИПП, активация которых возможна при

pH=4–6. Это свойство пантопразола также лежит в основе его высокой безопасности, поскольку активация молекулы происходит лишь в необходимом месте — в канальце париетальной клетки с самыми низкими значениями pH. Показано, что пантопразол не переходит в активную форму в других структурах, не связанных с кислотной продукцией, например, не изменяет функцию лизосом, Na^+/K^+ -АТФазы клеток других тканей и органов [7].

Доказано, что ИПП эффективны в предотвращении появления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВС и в активном заживлении язв, индуцированных ИПП. Но именно пантопразолу следует отдать предпочтение при комплексной терапии с целью уменьшения нежелательных реакций, возникающих в результате взаимодействия лекарств, в том числе при их длительном применении [25]. Так, например, в одном из исследований больным, продолжающим ежедневный прием аспирина, при наличии инфекции *H. pylori* сначала была назначена стандартная тройная эрадикационная терапия с пантопразолом, а затем пантопразол в дозе 20 мг (половина от стандартной) в течение 48 нед. На фоне пантопразола не наблюдалось рецидива эрозий или язвы, кровотечения и даже диспепсии, что значительно превосходило результаты удвоенной дозы фамотидина в контрольной группе [21].

Несмотря на успешное проведение эрадикационной терапии при приеме НПВС у пациентов с высоким риском гастропатии и ее осложнений может потребоваться длительное использование ИПП в профилактических целях. В вышеуказанной работе [21] продолжительность лечения пантопразолом составила 48 нед, но недавно опубликованы итоги 15-летнего применения этого ИПП [8]. Пантопразол назначали в дозе 40–80 мг/сут, хотя при необходимости у некоторых больных суточная доза достигала 160 мг. Была показана

не только высокая заживляющая и профилактическая активность препарата при пептической язве (в том числе язве анастомоза), при эрозивном эзофагите, но и его высокая безопасность на протяжении многих лет. Прием пантопразола был связан с умеренным повышением уровня сывороточного гастрина: плотность энтерохромаффиноподобных клеток незначительно увеличивалась в течение первых 3 лет приема ИПП, а затем оставалась стабильной. Клинически значимых изменений слизистой оболочки желудка не было, а у больных после успешной эрадикации *H. pylori* наблюдалась длительная регрессия гастритических изменений [8].

Дискуссия об опасности назначения ИПП одновременно с клопидогрелем из-за риска сердечно-сосудистых осложнений утратила свою остроту. Мета-анализ 2012 г., включавший 23 исследования (222 311 больных), делает заключение о спорном клиническом значении предполагавшегося взаимодействия «ИПП — клопидогрель» [16]. Стала преобладать точка зрения, что ИПП одновременно с клопидогрелем не увеличивают нежелательные сердечно-сосудистые явления [9].

Заключение

Эрадикационная терапия при наличии *H. pylori* представляет собой важнейшее мероприятие в ведении больных, длительно принимающих НПВС. Эффективность ИПП в лечении и профилактике гастропатий, индуцированных НПВС и аспирином, убедительно доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Успешное и своевременное сочетание эрадикационной терапии и самостоятельного назначения ИПП является ключом к предотвращению опасных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС и аспирина.

Список литературы

1. Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Савенков А.А., Черезова И.Н. Причины желудочно-кишечных кровотечений в поликлинической практике // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 21, № 5 (прил. 40). — С. 23.
1. Guseva L.V., Burdina E.G., Savenkov A.A., Cherezova I.N. Cause of gastro-intestinal bleedings in outpatient practice // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 21, N 5 (enc. 40). — P. 23.
2. Касимцева Е.В., Бурков С.Г., Агафонова Л.Ю. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов старческого возраста // Там же. — С. 28.
2. Kasimtseva E.V., Burkov S.G., Agafonova L.Yu. Upper gut in senile patients // Ibid. — P. 28.
3. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 5. — С. 75–80.
3. Lapina T.L. Potential of pharmaceutical modification of cytoprotective properties of gastroduodenal mucosa // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2006. — Vol. 16, N 5. — P. 75–80.
4. Лапина Т.Л., Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. и др. Отдаленные результаты эрадикационной терапии при атрофическом гастрите // Врач. — 2009. — № 3. — С. 47–50.
4. Lapina T.L., Kon'kov M.Yu., Ivashkin V.T. et al. Long-term results of eradication therapy at atrophic gastritis // Vrach. — 2009. — N 3. — P. 47–50.
5. Ярустовский М.Б. и др. Эффективность применения антисекреторных препаратов в лечении острых эрозивно-язвенных повреждений у больных с приобретенными заболеваниями сердца // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 6. — С. 33–39.
5. Yarustovsky M.B. et al. Efficacy of application of antisecretory drugs in treatment of acute erosive-ulcerative lesions in patients with the acquired diseases of the heart // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 33–39.

6. *ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J. et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 2066–2078.
7. *Beil W., Sewing K.F., Kromer W.* Basic aspects of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions // *Drugs Today.* — 1999. — Vol. 35, N 10. — P. 753–64.
8. *Brunner G., Athmann C., Schneider A.* Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36, N 1. — P. 37–47.
9. *Chan F.K.* Anti-platelet therapy and managing ulcer risk // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27, N 2. — P. 195–199.
10. *Chan F., Ching J., Suen B. et al.* *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140 (suppl.) — P. 173–174.
11. *Derry Sh., Loke Y.* Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 1183–1187.
12. *Ford A.C., Delaney B., Forman D., Moayyedi P.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub4.
13. *Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F. et al.* *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2.
14. *Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.* Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 14–22.
15. *Kang G.M., Kim N., Lee B.H. et al.* Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of *Helicobacter pylori*, NSAIDs and antiplatelet agents // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 1295–1301.
16. *Kwok C.S., Jeevanantham V., Dawn B., Loke Y.K.* No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* — 2012.
17. *Lanza F.L., Chan F., Quigley E. et al.* Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 728–738.
18. *Lim Yu.J., Lee J.S., Ku Ya.S., Hahm K.B.* Rescue strategies against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1169–1178.
19. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
20. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 646–664.
21. *Ng F.H., Wong S.Y., Lam K.F. et al.* Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138, N 1. — P. 82–88.
22. *Rainsford K.D.* Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell. Biochem.* — 2007. — Vol. 42. — P. 3–27.
23. *Scarpignato C., Hunt R.H.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 39. — P. 433–464.
24. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *JAMA.* — 2000. — Vol. 284. — P. 1247–1255.
25. *Singh G., Triadafilopoulos G.* Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. — Vol. 59, N 10. — P. 1210–1217.
26. *Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al.* Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 34 (suppl. 1) — P. 31–50.
27. *Tang Ch.-L., Ye F., Wei Liu W. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // *Helicobacter.* — 2012. — Vol. 17. — P. 286–296.
28. *Vergara M., Catalán M., Gisbert J.P., Calvet X.* Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, N 12. — P. 1411–1418.
29. *Zelickson M.S., Bronder C.M., Johnson B.L. et al.* *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcer requiring operation // *Am. Surg.* — 2011. — Vol. 77. — P. 1054–1060.