

УДК 616.33./34-006: 544.475-723.4

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081776>

## **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ — ПАНАЦЕЯ ИЛИ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МИРОВОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ?**

**Авраменко А.А.**

*Черноморский национальный университет имени Петра Могилы, г. Николаев,  
aaahelic@gmail.com*

## **ИНГІБИТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ — ПАНАЦЕЯ ЧИ ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ СВІТОВОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ?**

**Авраменко А. О.**

*Чорноморський національний університет імені Петра Могилы, м. Миколаїв  
aaahelic@gmail.com*

## **PROTON PUMP INHIBITORS — A PANACEA OR PROBLEM OF MODERN WORLD GASTROENTEROLOGY?**

**Avramenko A. A.**

*Peter Mogila Black Sea National University, Nikolaev  
aaahelic@gmail.com*

### **Резюме/Summary**

The state of modern views on the discovery and implementation of proton pump inhibitors in clinical practice was analyzed, and the positive effects that occur with the use of these drugs were noted: rapid relief of pathological symptoms and, first of all, heartburn; rapid healing of erosive and ulcerative lesions of the mucosa of the gastroduodenal zone of the gastrointestinal tract; increased protective properties of the mucosa of this zone, which has led to the widespread use of proton pump inhibitors for the prevention of ulcers that form when using non-steroidal anti-inflammatory drugs.

It was explained from the point of view of a new theory — the theory of “caustic alkaline spitting” which is an etiological factor in ulcerative lesions, namely, the role of ammonium hydroxide, which is formed as a result of vital activity, is shown Helicobacter pylori infection, and the acidic environment of the stomach is only the habitat of Helicobacter pylori infection (ammonium hydroxide is also the basis for alkaline heartburn). It was shown that rapid healing of ulcers is associated with a hormonal shift caused by the use of proton pump inhibitors — hypergastrinemia, since gastrin has a hyperplastic effect.

It was analyzed data from studies of the side effects of proton pump inhibitors by other authors: an increased risk of developing bacterial infections — both the gastrointestinal tract and other organs and systems; slowing down the absorption of calcium ions, which creates the prerequisites for the development of osteoporosis and an increased risk of osteoporotic fractures; blocking the phagocytic activity of neutrophils; development of C. difficile-associated diarrhea; the development of “street” (community-acquired) pneumonia; decrease in antiplatelet effect of clopidogrel when combined with proton pump inhibitors and clopidogrel; increased toxicity of methotrexate when combined with proton pump inhibitors, which may result in renal failure. It was also noted that under

the influence of proton pump inhibitors, long-term intracellular “depots” of *Helicobacter pylori* infection form, which leads to new relapses of the disease, but the most important negative consequence of proton pump inhibitors is that patients with increased immunity, as a result of prolonged psychoemotional stress, are at increased risk development of cancer of the stomach, pancreas and large intestine.

The research data was presented, according to which gastric cancer can develop in the period from 1 month to 5 months after the start of taking proton pump inhibitors and evolve “avalanche” for 7-10 days with the rapid death of the patient.

Study data were presented, according to which stomach cancer can develop from 1 month to 5 months after the start of proton pump inhibitors intake and leak noobrazno “for 7-10 days with the rapid death of the patient.

It was noted that at the moment in Ukraine there was an unfavorable situation, as there are plenty of factors causing stress and affecting the level of immunity: a war in the east of the country, impoverishment of the population, lack of a struggle for the environment, which can lead to an oncological catastrophe if an uncontrolled sale of proton pump inhibitors occurs.

As a result of the studies, the following measures were proposed to overcome the crisis: 1) to prohibit the free uncontrolled sale of proton pump inhibitors; 2) as soon as possible to develop and put into practice effective, safe regimens of anti-*Helicobacter pylori* therapy, in which there would be no proton pump inhibitors.

**Key words:** proton pump inhibitors, side effects.

Було проаналізовано стан сучасних поглядів на відкриття і впровадження в клінічну практику інгібіторів протонної помпи, а також відзначені позитивні ефекти, які виникають при застосуванні цих препаратів: швидке купірування патологічних симптомів і, в першу чергу — печії; швидке загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень слизової гастродуоденальної зони шлунково-кишкового тракту; підвищення протекторних властивостей слизової цієї зони, що стало причиною широкого застосування інгібіторів протонної помпи для профілактики виразок, які формуються при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів.

Було пояснено з точки зору нової теорії — теорії «їдкого лужного плювка», що є етіологічним фактором виразкових ушкоджень, а саме показана роль гідроксиду амонію, який утворюється в результаті життєдіяльності гелікобактерної інфекції, а кисле середовище шлунка є лише середовищем існування хелікобактерної інфекції (гідроксид амонію є і основою для лужної печії). Було показано, що швидке загоєння виразок пов'язане з гормональним зрушенням, викликаним застосуванням інгібіторів протонної помпи — гіпергастринемією, тому що гастрин володіє гіперпластичним ефектом.

Були проаналізовані дані дослідження побічних ефектів інгібіторів протонної помпи іншими авторами: підвищення ризику розвитку бактеріальних інфекцій — як шлунково-кишкового тракту, так і інших органів і систем; уповільнення процесу всмоктування іонів кальцію, що створює передумови для розвитку остеопорозу і підвищення ризику остеопоротичних переломів; блокування фагоцитарної активності нейтрофілів; розвиток *C. difficile*-асоційованої діареї; розвиток «вуличної» (позалікарняної) пневмонії; зниження антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю при спільному застосуванні інгібіторів протонної помпи і клопідогрелю; підвищення ток-

сичності метотрексату при спільному застосуванні з інгібіторами протонної помпи, яка може закінчитися нирковою недостатністю. Так само було відзначено, що під впливом інгібіторів протонної помпи формуються довгострокові внутрішньоклітинні «депо» гелікобактерної інфекції, що призводить до нових рецидивів захворювання, але найголовнішим негативним наслідком інгібіторів протонної помпи є те, що при зниженні імунітету, як наслідку тривалого психоемоційного стресу, у пацієнтів підвищується ризик розвитку раку шлунка, підшлункової залози і товстого кишечника. Були наведені дані дослідження, згідно з якими рак шлунка може розвинути в терміни від 1 місяця до 5 місяців після початку прийому інгібіторів протонної помпи і протікати «лавиноподібно» протягом 7-10 днів зі швидкою загибеллю хворого.

Було відзначено, що у даний момент на Україні склалася несприятлива обстановка, так як факторів, що викликають стрес і впливають на рівень імунітету, більш ніж достатньо: війна на сході країни, зубожіння населення, відсутність боротьби за екологію, що при безконтрольному продажу інгібіторів протонної помпи може обернутися онкологічною катастрофою.

В результаті проведених досліджень для виходу з кризи були запропоновані наступні заходи: 1) заборонити вільний безконтрольний продаж інгібіторів протонної помпи; 2) як можна швидше розробити і впровадити у практику ефективні, безпечні схеми антигелікобактерної терапії, в яких би були відсутні інгібітори протонної помпи.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи, побічні ефекти.

Было проанализировано состояние современных взглядов на открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы, а также отмечены положительные эффекты, которые возникают при применении этих препаратов: быстрое купирование патологических симптомов и, в первую очередь — изжогу; быстрое заживление эрозивно-язвенных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта; повышение протекторных свойства слизистой этой зоны, что стало причиной широкого применения ингибиторов протонной помпы для профилактики язв, которые формируются особенно при применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Показано, с точки зрения предложенной новой теории «едкого щелочного плевка», что является основным патогенетическим фактором язвенных повреждений, а именно показана роль гидроксида аммония, который образуется в результате жизнедеятельности хеликобактерной инфекции, а кислая среда желудка является лишь средой обитания хеликобактерной инфекции (гидроксид аммония является и основой для щелочных изжог). Было показано, что быстрое заживление язв связано с гормональным сдвигом, вызванным применением ингибиторов протонной помпы — гипергастринемией, так как гастрин обладает гиперпластическим эффектом.

Были проанализированы данные исследования побочных эффектов ингибиторов протонной помпы: повышение риска развития бактериальных инфекций — как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем; замедление процесса всасывания ионов кальция, что создает предпосылки для развития остеопороза и повышение риска остеопоротических переломов; блокировка фагоцитарной активности нейтрофилов; развитие *C. difficile*-ассоциированной диареи; развитие «уличной» (внебольничной) пневмонии; снижение антитромбоцитарного эффекта клопидогреля при совместном применении ингибиторов протонной помпы и

клопидогреля; повышение токсичности метотрексата при совместном применении с ингибиторами протонной помпы, которая может закончиться почечной недостаточностью. Так же было отмечено, что под воздействием ингибиторов протонной помпы формируются долгосрочные внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции, что приводит к новым рецидивам заболевания, но самым главным негативным последствием ингибиторов протонной помпы является то, что при сниженном иммунитете, как следствии длительного психоэмоционального стресса, у пациентов повышается риск развития рака желудка, поджелудочной железы и толстого кишечника. Были приведены данные исследования, согласно которым рак желудка может развиться в сроки от 1 месяца до 5 месяцев после начала приёма ингибиторов протонной помпы и протекать «лавинообразно» в течение 7-10 дней с быстрой гибелью больного.

Было отмечено, что в данный момент на Украине сложилась неблагоприятная обстановка, так как факторов, вызывающих стресс и влияющих на уровень иммунитета, достаточно: война на востоке страны, обнищание населения, отсутствие борьбы за экологию, что при неконтрольном назначении ингибиторов протонной помпы может обернуться онкологической катастрофой.

В результате проведенных исследований для выхода из создавшегося кризиса были предложены следующие мероприятия: 1) ограничить свободную бесконтрольную продажу ингибиторов протонной помпы; 2) разработать и внедрить в практику эффективные, безопасные схемы антихеликобактерной терапии, в которых бы отсутствовали ингибиторы протонной помпы.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты, хеликобактерная инфекция.

**«Самая большая ложь — это неверно понятая правда»  
Гарри Гаррисон**

### **Введение**

С точки зрения ряда учёных, открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) стало одним из наиболее значимых достижений гастроэнтерологии XX в., поскольку их применение позволило революционизировать лечение кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки и прочно вошло в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие полностью вылечить большую часть хронических гастритов и пептических язв [1, 2]. Однако, с момента синтеза первого широко применяемого ингибитора протонной помпы (ИПП) — омеп-

разола — прошло 40 лет, за это время создано уже 7 поколений препаратов данной фармакологической группы (последний — дексрабепразол) [3, 4], которые должны были решить проблему язвенной болезни, но оправдались ли возложенные на них надежды? Чтобы ответить на этот вопрос, с нашей точки зрения, необходимо всесторонне оценить влияние ИПП на организм человека, а также спрогнозировать возможные последствия их дальнейшего применения с точки зрения клинической патофизиологии.

**Цель публикации** - оценить тяжесть побочных эффектов ингибиторов протонной помпы и спрогнозировать последствия их применения для населения Украины.

### **Положительные эффекты ИПП с позиции клинической патофизиологии**

Что же вызвало такой восторг учё-

ных и гастроэнтерологов, когда стали широко применять эти препараты в гастроэнтерологической практике? Во-первых — быстрое купирование патологических симптомов и, в первую очередь — изжоги, которую связывают с забросом кислого желудочного сока в пищевод; во-вторых — быстрое заживление эрозивно-язвенных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта; в-третьих — повышение протекторных свойств слизистой этой зоны, что стало причиной широкого применения ИПП для профилактики язв, которые формируются при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Все эти проявления действия ИПП вроде бы должны подтверждать устоявшееся мнение о том, что именно кислотно-пептический фактор является ведущим в патогенезе эрозивно-язвенных повреждений слизистой гастродуоденальной зоны в результате нарушения равновесия весов Шея, а выражение австрийского хирурга Карла Шварца «Нет кислоты — нет язвы» (1910 г.) до сих пор прочно доминирует во взглядах на причину язвообразования как учёных, так и врачей [12]. Даже открытие в 1983 году австралийскими учёными Б.Маршаллом и Дж. Уоренном бактерии, которая была названа *Helicobacter pylori* (HP) и с которой связывают развитие хронического неатрофического гастрита, язвенной болезни, рака желудка и MALT-лимфомы [12], не изменила взглядов на роль кислотно-пептического фактора как фактора повреждения слизистой, так как производство ИПП уже было широко запущено и они стали широко применяться. В результате в 1988 году появилась теория Гудвина под названием «теория протекающей крыши» [13], которая носит явно тенденциозный характер, так как с момента публикации Б.Маршалла и

Дж.Уоренна в журнале «Lancet» об открытии HP прошло всего 5 лет. За этот промежуток времени нельзя объективно изучить и оценить базовые свойства HP-инфекции и её влияние на организм человека — для этого потребовалось 7-10 лет, и изучение ещё не закончено [12], поэтому теория Гудвина призвана, не отрицая нового, сохранить позиции старых взглядов на роль кислотно-пептического фактора в патогенезе язвенной болезни, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которые получили поддержку Маастрихтских соглашений всех созывов, а последние рекомендуют схемы лечения с обязательным применением ИПП, что обуславливает широкое их использование [14]. Подтверждением этому могут служить следующие факты: самым крупным сегментом мирового фармацевтического рынка в 2005 г. стал сегмент противоязвенных средств (26,7 млрд долл. США), а продажа в 2012 году в США только одного представителя группы ИПП — препарата Нексиума (Эзомепразол, АстраЗенека) принесло прибыль на 5 638 773 000 \$ [5, 15]. Естественно, этим фирмам не нужны новые взгляды, поэтому новых исследований относительно роли HP в этиологии и патогенезе ЯБ и ГЭРБ в мире никто не проводит.

Однако в 2009 году в результате 15-ти летних исследований с позиции клинической патофизиологии двумя украинскими учёными — патофизиологами Авраменко А.А. и Гоженко А.И. была предложена новая теория язвообразования — теория «едкого щелочного плевка». Согласно этой теории основным повреждающим фактором слизистой гастродуоденальной зоны является не кислотно-пептический фактор, а механизм, который формируется в результате противодействия HP-инфекции повреждающему его фактору — кислотно-пептическому. Продуцируя фермент

уреазу, который расщепляет пищевую мочевины до аммиака, из которого образуется гидроксид аммония — едкая щёлочь, бактерии нейтрализуют вокруг себя соляную кислоту. Однако не весь аммиак расходуется сразу на данный процесс: часть аммиака (остаточный аммиак — ОА) скапливается в полости желудка и под воздействием различных механизмов (гиперкинез желудка при стрессе (эффект «поршня»), ритмичное сдавление желудка при физической нагрузке, общем массаже (эффект «кузнечных мехов») концентрируется либо в выходном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки, где образующийся гидроксид аммония повреждает слизистую, формируя пилоробульбарные язвы; либо под воздействием физической нагрузки и особенностей концентрации НР-инфекции в теле желудка ОА концентрируется в теле желудка по малой кривизне, где образующийся гидроксид аммония повреждает слизистую, формируя большие медиогастральные язвы. Этим и объясняется тот факт, с нашей точки зрения, почему язвенные дефекты в пилоробульбарной зоне образуются при любом уровне кислотности, а медиогастральные язвы — при очень низкой кислотности, так как образование язвенных повреждений зависит не от уровня кислотности, а от концентрации остаточного аммиака и формирующего из него едкой щёлочи — гидроксида аммония [12].

Проблема в том, что правильный ответ для понимания сути процесса кроется в самом понятии термина «этиология». «Этиология — это наука, которая изучает причину **и условия для развития заболевания**», что в совокупности обуславливает механизм возникновения заболевания. Среда обитания НР — желудок, так как только эпителий слизистой желудка и кислая среда желудка являются условием для развития активных форм НР, способных размножаться,

то есть условие для развития НР — кислую среду желудка и, следовательно, кислотно-пептический фактор, ошибочно приняли за причину заболевания [12]. К сожалению, учёные, которые занимаются патологией желудочно-кишечного тракта, либо не знают вторую половину понятия «этиология», что плохо, либо умышленно её игнорируют, что ещё хуже.

С точки зрения новой теории можно объяснить и те эффекты, за которые так пропагандируют ИПП. Быстрое исчезновение чувства изжоги с одной стороны действительно можно объяснить с точки зрения уменьшения объёма «кислотного кармана» и, следовательно, уменьшения кислого заброса в пищевод. Однако существуют не только кислые, но и щелочные забросы в пищевод, основой которых по общепринятому мнению являются дуодено-гастральные, а затем гастро-эзофагальные забросы желчи, которая имеет щелочную рН (рН печёночной желчи — 7,5-8,2, рН желчи из жёлчного пузыря — 6,5 — 7,5) [16]. Но существует фактор, который также может способствовать формированию щелочного заброса в пищевод. Это всё тот же остаточный аммиак — продукт жизнедеятельности НР, только он концентрируется в кардиальном отделе, и, согласно законам аэрогидродинамики, располагается над кислотным карманом (подтверждение — газовый пузырь желудка, который так хорошо виден на рентгенологических снимках). После приёма пищи, когда согласно закону Архимеда газ из полости желудка начинает выталкиваться, аммиак концентрируется в просвете кардиального жома, где после его растворения в воде образуется гидроксид аммония, который в виде капель под давлением «впрыскивается» в полость пищевода и обжигает слизистую нижней трети данного органа, на поверхности которой расположены многочисленные нервные

окончания [17]. После резкого снижения уровня кислотности под воздействием ИПП активные формы НР-инфекции быстро переходят в неактивную (коккообразную) форму [18], которая не продуцирует уреазу и, следовательно, аммиак, который может сформировать щелочную изжогу, не образуется. Однако после прекращения приёма ИПП возникает феномен «отдачи» — резкое повышение уровня кислотности в следствии гипергастринемии — побочного эффекта от применения ИПП, который может длиться до 3-х месяцев [19]. Об этом на гастроэнтерологических школах никогда не говорят гастроэнтерологам, об этом не знают и больные, поэтому им приходится снова принимать ИПП, так как изжога возникает вновь, и что характерно, носит более выраженный характер. Более того, нередки случаи, когда пациенты узнают это чувство впервые после лечения, хотя до лечения они этого чувства не испытывали [19].

С гипергастринемией связан и второй эффект ИПП — быстрое заживление эрозивно-язвенных дефектов слизистой. Чтобы понять этот эффект, необходимо вспомнить свойства гормона гастрин. Гастрин, кроме того, что он участвует в стимуляции выработки париетальной клеткой соляной кислоты, способен стимулировать рост эпителиальных клеток разного типа, включая клетки, локализирующиеся в поджелудочной железе, желудке и слизистой оболочке кишечника, т.е. обладает гиперпластическим эффектом [20]. При блокировке ингибиторами протонной помпы процесса кислотообразования рост уровня гастрин повышает гиперпластический эффект данного гормона, что приводит к быстрому заживлению эрозивно-язвенных дефектов слизистой. Однако в этом таится и огромная опасность. Во-первых, ускоренное развитие и деление клеток повышает уровень

мутагенных клеток, которые неизбежно образуются при делении; во-вторых, в слизистой уже до лечения могут быть предраковые изменения — атрофия, дисплазия, толстокишечная метаплазия, которые могут быстро эволюционировать в рак; в-третьих, в слизистой уже могут быть сформированы клоны раковых клеток, которые могут быстро начать размножаться и привести к гибели больного [21, 22]. Производители ИПП прекрасно об этом знают, так как в каждой своей инструкции пишут мелким шрифтом, отдельно не выделяя в тексте, предупреждение об обязательном исключении рака у пациентов перед началом лечения ингибиторами протонной помпы. Кроме того, применение ИПП маскирует уже имеющиеся раковые перерождения, поэтому в тех же инструкциях рекомендуют брать биопсию при язвах желудка до начала лечения с применением ИПП [23, 24].

Какие же ещё негативные последствия возникают в организме под воздействием ИПП? Уже имеются подтверждённые данные об этих побочных эффектах, и эти данные опубликованы в ведущих медицинских журналах.

#### **Негативное влияние ИПП на органы и системы организма**

Повсеместное использование ИПП (нередко совершенно бесконтрольное, чему способствует выпуск некоторыми фирмами «низкодозных» безрецептурных форм этих препаратов) начинает вызывать серьёзное беспокойство организаторов медицины. Дело в том, что превосходная переносимость ИПП вовсе не означает их полной безопасности — это разные вещи. И речь идет, разумеется, не об «обычных» для любых лекарств (даже для витаминов) побочных эффектах, связанных с аллергическими реакциями или идиосинক্রазией. Проблема заключается в «класс-специфических» осложнениях, связанных с их основным фармакологическим дей-

ствием.

П рКак известно, ИПП представляют собой ингибиторы  $H^+K^+-ATP$ азы («протонного насоса») — фермента, отвечающего за выработку соляной кислоты обкладочными клетками париетальных желез желудка. Поскольку «протонный насос» является конечным звеном в этом процессе, прекращение его работы обеспечивает стойкое повышение pH желудка, снижая до минимума повреждающее действие HCl, которое, как считают, играет ключевую роль в развитии «кислотозависимых» заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [25]. Но едва ли можно думать, что стойкое повышение pH в желудке абсолютно безразлично для человеческого организма. В частности, одной из наиболее важных функций кислотно-пептического фактора является подавление патогенной и условно-патогенной флоры, попадающей в ЖКТ. Поэтому длительная антисекреторная терапия неизбежно повышает риск развития бактериальных инфекций — как ЖКТ, так и иных органов и систем. Соляная кислота желудочного сока также необходима для поддержания растворимости солей кальция. При повышении pH она существенно снижается, а следовательно, замедляется процесс всасывания этого вещества, что создает предпосылки для прогрессирования снижения массы костной ткани и развития остеопороза [5].

«Класс-специфические» побочные эффекты ИПП, помимо глубокого подавления кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП —  $H^+K^+-ATP$ аза париетальных клеток — является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент–вакуолярная  $H^+-ATP$ аза, ак-

тивность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. М. Suzuki и соавт. [5] суммировали данные по механизмам действия этих ферментов. Как видно, при назначении ИПП могут пострадать такие важнейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидификация мочи.

В настоящее время накоплен большой клинический материал, показывающий связь между приемом ИПП и опасностью возникновения острых кишечных инфекций [26, 27]. Так, серьезные доказательства получены в отношении патологии, вызываемой *Clostridium difficile* [5, 7, 28, 29, 30, 31]. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП. Ими отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП — за последние 10 лет — суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла. Так, если в 1994 г. отмечался один эпизод этого опасного осложнения на 100 тыс. жителей, то в 2004 г. — 22 на 100 тыс. (!). Тяжелые нарушения микробного равновесия в ЖКТ, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, разумеется, только инфекцией *C. difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов — в частности, сальмонеллы и кампилобактера [32].

Неприятным сюрпризом для клиницистов стало выявление взаимосвязи между приемом ИПП и развитием «уличной» (внебольничной) пневмонии [26, 27, 33, 34, 35]. Так, голландские ученые R. Laheij и соавт. оценили использование ИПП у 5551 больного с амбулаторной пневмонией в период 1995–2002 гг. Оказалось, что ее частота составила у принимавших ИПП 2,45 на 100 пациентов в год и 0,6 на 100 па-

циентов в год у не принимавших этих препаратов [36].

Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H. pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП [5, 7]. Благодаря этим данным многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длительном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H. pylori*, и при выявлении этого микроорганизма — пройти курс эрадикационной терапии [7]. Это положение было зафиксировано в IV-ой редакции Маастрихтского соглашения [37]. Однако к чему это пожелание привело на практике, учитывая огромное число людей, страдающих ГЭРБ, и возможные осложнения, связанные с применением стандартных эрадикационных режимов (прежде всего, связанных с нарушением микробного равновесия), пока неизвестно.

ИПП влияют на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоретических переломов [38, 39, 40]. Согласно полученным результатам исследований S. Ngamruengrhone и соавт. [41] прием ИПП ассоциировался с увеличением риска переломов бедра на 25 %, а позвоночника — на 50 %.

#### **Негативное влияние ИПП на эффективность лекарственных средств**

В последние годы большое внимание медицинской общественности привлекла проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля — важнейшего антиагрегантного средства, широко используемого для предупреждения сосудистых тромбозов, в том числе в рамках комбинированной терапии, включающей, помимо этого препарата, низкие дозы аспирина (НДА) [42, 43]. Метабо-

лизм ИПП, как и многих других препаратов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P450, в основном CYP2C19. Совместный прием лекарств, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию. В случае с клопидогрелем — «пролекарством», для активации которого необходимо участие CYP2C19, — такое взаимодействие приводит к существенному снижению антитромбоцитарного эффекта [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50]. Так, при проведении последних популяционных исследований S. Bhurke и соавт. было выяснено, что сердечно-сосудистые катастрофы достоверно чаще (почти в 1,5 раза) развивались у тех пациентов, которые вместе с клопидогрелем получали ИПП (причем, по всей видимости, любые) [51]. Поэтому FDA (Food and Drug Administration) — контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, — дополнил инструкцию по использованию клопидогреля рекомендацией по возможности избегать его сочетания с ИПП [46, 52].

Другим препаратом, с которым у ИПП отмечается негативное фармакологическое взаимодействие, оказался метотрексат (МТ) — препарат цитотоксического ряда из группы антиметаболитов, который широко используется для лечения онкологических и ревматических заболеваний. Его биотрансформация происходит в печени, при этом большая часть неизмененного препарата и его главного метаболита — 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) — выводится почками [53, 54, 55]. ИПП могут как влиять на биотрансформацию МТ (за счет конкуренции за CYP2C19), так и снижать его почечный клиренс, меняя pH мочи. Обсуждается также более «тонкий» механизм взаимодействия ИПП и МТ. В последние годы в качестве

одного из важнейших механизмов трансмембранного перемещения молекулы МТ обсуждается его взаимодействие с особым лигандом — белком резистентности рака молочной железы (БРРМЖ). Как показывают данные ряда исследований, этот механизм может нарушаться под влиянием ИПП, что значительно повышает риск развития опасных побочных эффектов, одним из которых является почечная недостаточность [34, 53, 54, 55, 56]. Ориентируясь на имеющиеся данные, FDA и канадские организаторы здравоохранения (Health Canada) приняли решение дополнить инструкцию по использованию МТ предупреждением о возможном повышении токсичности этого препарата при комбинации его с любыми ИПП [57, 58]. Учитывая всё выше сказанное, больные должны быть предупреждены о том, что ИПП являются серьезными, сильнодействующими средствами, поэтому их бесконтрольное использование может привести к опасным осложнениям [5], однако этого никто не делает.

#### **Влияние ИПП на развитие рака желудка**

Связь между применением ИПП и развитием рака желудка уже прослеживается и изучается.

Как известно, *Helicobacter pylori* — это бактерия, встречающаяся у 2/3 населения мира и колонизирующая желудок. У 90 % носителей она не вызывает никаких проблем, но в остальных случаях может вызвать язву желудка и прочие заболевания. Она является фактором риска развития рака желудка. Уничтожение *Helicobacter pylori* уменьшает риск рака желудка, но даже после того, как все эти микроорганизмы уничтожаются, у многих пациентов происходит развитие злокачественного новообразования. Поэтому ученые из Медицинского департамента Гонконгского университета Китая решили изучить этот

вопрос, сфокусировавшись на действии ингибиторов протонной помпы.

Ученые сфокусировались на ИПП, так как недавний обзор и метаанализ показал связь между долгосрочным применением ингибиторов и повышенным развитием рака желудка. Но в ходе этого анализа не было показано, какие участники имели *Helicobacter pylori*, а какие нет. Поэтому невозможно было определить, что именно (ИПП или бактерии) влияло на развитие рака. В новом исследовании сравнили пациентов, принимающих ИПП, с людьми, использующими блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

В исследовании приняли участие 63 397 человек, которые проходили тройную терапию — комбинацию ИПП или блокаторов  $H_2$  и двух антибиотиков, предназначенных для уничтожения *Helicobacter pylori*. Лечение длилось 7 дней. Наблюдение за участниками длилось до того момента, пока те не умерли, не заболели раком или исследование не кончилось. Это заняло в среднем 7,5 лет.

Результаты показали, что люди, которые использовали ИПП, подвергались в 2 раза большему риску развития рака желудка, тогда как блокаторы  $H_2$  не повышали этот риск. Увеличение вероятности болезни, связанной с ИПП, соответствовало частоте использования лекарства. Люди, принимавшие ингибиторы ежедневно, имели в 4 раза больший риск развития опухоли желудка, по сравнению с теми, кто принимал их еженедельно. Кроме того, чем дольше использовались препараты, тем выше была вероятность заболевания. Например, риск повышался в 5 раз после года использования, в 6 раз — после двух лет применения, и в 8 раз и более — после трех лет.

По мнению китайских ученых, это «первое исследование, показывающее,

что длительное использование ИПП, даже после эрадикации *H. pylori*, связано с повышенной вероятностью возникновения рака желудка» [59].

В последнее десятилетие отмечен удельный рост заболеваемости раком кардиоэзофагеальной зоны и снижение заболеваемости раком антрального отдела желудка, и эта тенденция наиболее отчетлива в странах Европы, в то время как в Японии доминирующим остается рак антрального отдела желудка. Считается, что РЖ дистальных отделов ассоциирован с инфекцией *H. pylori*, а эрадикационные схемы лечения вызывают миграцию *H. pylori* в проксимальном направлении, оказывая канцерогенный эффект в кардиоэзофагеальной зоне [22, 60, 61], так как миграция *H. pylori* под воздействием ИПП из антрального отдела в тело желудка приводит к быстрому развитию гастрита тела желудка и формированию внутриклеточного «депо» с последующими гиперпластическими и диспластическими изменениями [12, 62].

По данным наших исследований, «проксимальные» раки, вызванные применением ИПП, составляли 90 % от всех случаев: в 70 % случаев представляли собой аденокарциному (тубулярная и папиллярная формы), в 10 % случаев — перстневидноклеточную аденокарциному, в 10 % случаев — плоскоклеточную форму рака. Характерным для больных было то, что в момент приёма ИПП они были подвержены длительному психоэмоциональному стрессу (средняя продолжительность стресса —  $13,41 \pm 4,61$  года), что неизбежно привело к иммуносупрессии. Сроки наступления прогрессирования раковой опухоли были разными — от 1 месяца до 5 месяцев, что отражало скорость снижения уровня иммунной защиты организма. В момент окончательной потери иммунного контроля над онкопроцессом в желудке рак прогрессировал очень быстро, «ла-

винообразно», а больные «сгорали» в течение 7-10 дней, чаще всего от осложнений [21].

Отсюда возникает вопрос — почему в своё время так плохо был изучен вопрос о влиянии ИПП на формирование рака? Для ответа на этот вопрос необходимо вспомнить, где был синтезирован и апробирован на волонтерах первый ИПП — омепразол. Омепразол был синтезирован в 1979 году в Швеции фирмой «Астра» и выпущен на рынок под названием «Ласек» [12]. Швеция — страна, население которой не испытала ужасы Второй мировой войны; страна, где высокий уровень жизни и социальной защиты; страна, где борьба за экологию возведена на государственный уровень. В этой ситуации иммунитет населения гораздо выше, чем у населения страны, которая подвергается агрессии; страны, где низкий уровень жизни и социальной защиты, а о защите экологии правительство даже и не думает (незаконная вырубка леса, сброс сточных вод в реки, отсутствие мусороперерабатывающих заводов). То есть, при высоком уровне иммунитета возникающие побочные эффекты легко устранялись организмом и процесс не перерос в раковую опухоль, что дало обоснование шведским учёным, а затем и учёным других европейских стран и США в то время заявлять об онкологической безопасности ИПП. Затем, когда фирмы-производители ИПП стали контролировать все гастроэнтерологические сообщества в мире, все исследования по этой теме были приостановлены, так как результаты, подтверждающие стимулирующее действие на онкопроцесс данных препаратов, не устраивали фирмы, выпускающие ИПП, а полученные ранее отрицательные результаты стали догмой.

Подтверждением этому является недавняя публикация норвежских исследователей Helge Lyder Waldum и Reidar

Fossmark «Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man (Ингибиторы протонной помпы и рак желудка: давно ожидаемый побочный эффект, наконец, сообщается и у человека)» (2017). В этой статье норвежские учёные приходят к тому же выводу, что и автор данной статьи: канцерогенный эффект при лечении ИПП обусловлен гипергастринемией, и этот факт должен был быть обнародован ещё десятилетия тому назад, прежде чем подвергнуть стольких пациентов риску серьезного заболевания. Кроме того, авторы статьи указывают, что в течение 30 лет они изучали роль гастрина и риск лечения ИПП в отношении рака желудка, опубликовали более 200 статей и писем в этой области. Тем не менее, их публикации по той или иной причине находились под контролем и не обсуждались. С другой стороны, поскольку авторы всегда приходили к заключению, что лечение ИПП в долгосрочной перспективе может вызвать рак желудка, им казалось странным, что производители ИПП не проводили исследований, чтобы опровергнуть их результаты [63].

#### **Прогноз последствий дальнейшего массового применения ИПП**

Если прогнозировать будущее, связанное с применением ИПП, то для стран мира и, в первую очередь, для населения Украины, это будущее, с нашей точки зрения, вырисовывается в очень мрачных тонах. Локальные войны, снижение уровня жизни до уровня нищеты, что неизбежно приводит к росту алкоголизма и наркомании, отсутствие экологической защиты — всё это пагубно повлияет на иммунитет населения, а безрецептурная продажа препаратов без должного предварительного обследования и контроля специалистов, с точки зрения нашей точки зрения, может привести к подъёму уровня возникновения рака желудка, поджелудочной железы и

толстого кишечника.

И последнее. Если кислотнo-пептический фактор не повреждает слизистую гастродуоденальной зоны, а виновен только *Helicobacter pylori*, что признают и ведущие гастроэнтерологи, создавшие протоколы № 600 и 613, по которым работают гастроэнтерологи Украины [64,65], то возникает естественный вопрос: зачем тогда подавлять кислотность? Ответ очень прост: создание и внедрение в гастроэнтерологическую практику ИПП было грубейшей ошибкой, которая явилась следствием отсутствия истинных знаний по этиологии и патогенезу язвенной болезни. Кроме того, открытие НР-инфекции произошло в 1983 году, а первый широко применяемый ИПП был синтезирован в 1979 году. Воистину, судьба не лишена иронии: если бы открытие *Helicobacter pylori* произошло раньше, то, возможно, ИПП вообще не синтезировали, а пошли по пути разработок других схем, которые, кстати, в 90-х годах уже предлагались — Де-нол + 2 антибиотика [66]. Но, увы... Производители уже стали получать прибыли и влиять на учёных, работающих в этом направлении, поэтому до сих пор все схемы эрадикации содержат один и тот же порок — ИПП, следовательно, с нашей точки зрения, проблема лечения хеликобактерной инфекции в ближайшее время решена не будет, если не разрабатывать новые направления антихеликобактерной терапии, которые предусматривают влияние на разные звенья патогенеза хронического хеликобактериоза [67] и которые, с нашей точки зрения, не должны содержать ИПП.

#### **Выводы.**

1. Создание и широкое безконтрольное внедрение в гастроэнтерологическую практику ингибиторов протонной помпы было обусловлено отсутствием глубоких знаний по этиологии и патогенезу язвенной бо-

лезни.

2. Дальнейшее неконтролируемое применение ИПП может привести к онкологической катастрофе в стране, что является вопросом национальной безопасности.
3. Рекомендовано разработать и внедрить в практику новые, эффективные и безопасные схемы антихеликобактерной терапии, в которых будут отсутствовать ингибиторы протонной помпы.

**Перспективы дальнейших исследований:** провести более детальное исследование особенностей патогенеза рака поджелудочной железы, вызванного применением ингибиторов протонной помпы.

#### Литература

1. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора. *Лечащий врач*. 2009; 7: 14-17.
2. Ткач С.М. Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологии. *Сучасна гастроентерологія*. 2015; 1 (81): 44–52.
3. Кардашова С.С., Шульпекова Ю.О., Лещенко В.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения. *Медицинский совет*. 2017; 11: 92-99.
4. Паюсова Т. Н. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов протонной помпы, применяемых при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Материалы VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Тверь, 22 ноября 2018. — С. 308-310.
5. Каратеев А.Г. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (3): 332-340.
6. Колесникова Е.В., Соломенцева Т.А. Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Сучасна гастроентерологія*. 2016; 3 (89): 65–70.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер. клин. гастроэнтерология*. 2009; 2: 104–14.
8. Lacy B, Talley N, Locke GR. 3rd et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 3–15.
9. Leontiadis G, Sharma V, Howden C. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 5: CD002094.
10. Ng F, Wong S, Lam K. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010; 138: 82–8.
11. Van Pinxteren B, Sigterman K, Bonis P. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11: CD002095.
12. Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. 304 с.
13. Goodwin CD. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the “Leaking roof concept”. *Lancet*. 1988; 2: 1467-1469.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. — 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
15. Слободянюк Н.Н., Ивченко А.В. Состояние рынка противоязвенных препаратов. *Провизор*. 2007; 16: 8-11.
16. Авраменко А.А. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на частоту выявления активных форм хеликобактерной инфекции на слизистой разных зон желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015; Т. XIV, 1 (51): 18 — 21.
17. Авраменко А.А., Шухтина И.Н. Новый взгляд на механизм формирования симптома «изжога» у больных хроническим гастритом типа В. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2009; Т. VIII, 4 (30): 3 — 6.
18. Авраменко А.А. Влияние ингибиторов

- протонной помпы на формирование неактивных (коккообразных) форм хеликобактерной инфекции. *Клінічна фармація*. 2013; Т.XVII, 4: 15 — 17.
19. Авраменко А.А. Влияние ингибиторов протонной помпы на формирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим неатрофическим гастритом при проведении стандартной антихеликобактерной терапии. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2016; 2 (71): 21-25.
20. Ткач С.М., Доготарь В.Б., Кутовой В.И. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы. *Сучасна гастроентерологія*. 2012; 1 (63): 79 — 87.
21. Avramenko AA, Smolyakov SN. Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non — atrophic gastritis by proton pump inhibitors. *Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences)*. 2018; Vol. 8, N 11: 546-556.
22. <http://medic.ua/bolezni/rak-zheludka>
23. Нольпаза: состав, показания, дозировка, побочные эффекты (инструкция по применению) // <https://www.obozrevatel.com/health/lekarstva/nolpaza-instruktsiya-po-primeneniyu-tsena-kupit.htm>.
24. Омепразол (Omeprazole): инструкция по применению // [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_1496.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1496.htm).
25. McKeage K, Blick S, Croxtall J. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs*. 2008; 68: 1571–607.
26. Томаш О.В., Руденко Н.Н., Юрченко Е.А. Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; 2 (58): 123 — 135.
27. Щербинина М.Б. Длительная кислото-супрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата. *Сучасна гастроентерологія*. 2017; 2 (93): 59– 68.
28. Burkard T, Kaiser C, Brunner-La Rocca H. et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J. Intern. Med.* 2012; 271: 257–63.
29. Choudhry M, Soran H, Ziglam H. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM*. 2008; 101: 445–8.
30. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004; 171: 33–8.
31. Janarthanan S, Dertan I, Adler D. et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1001–10.
32. Leonard J, Marshall J, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J.Gastroenterol*. 2007; 102: 2047–56.
33. Giuliano C, Wilhelm S, Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5: 337–44.
34. Santucci R, Leveque D, Kemmel V. et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res*. 2010; 30: 963–5.
35. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22: 761–6.
36. Laheij R, Sturkenboom M, Hassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955–60.
37. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646–64.
38. Lau Y, Ahmed N. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 67–79.
39. Roux C, Goldstein J, Zhou X. et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 277–84.
40. Targownik L, Leslie W, Davison K. et al. The

- relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1361–9.
41. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1209–18.
  42. Drepper M, Spahr L, Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 2161–71.
  43. Norgard N, Mathews K, Wall G. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1266–74.
  44. Angiolillo D, Gibson C, Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 65–74.
  45. Bhatt D, Cryer B, Contant C. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1909–17.
  46. Cuisset T, Frere C, Quilici J. et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1149–53.
  47. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 396–404.
  48. Rassen J, Choudhry N, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation.* 2009; 120: 2322–9.
  49. Sibbing D, Morath T, Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 714–19.
  50. Siriswangvat S, Sansanayudh N, Nathisuwan S. et al. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Circ J.* 2010; 74: 2187–92.
  51. Bhurke S, Martin B, Li C. et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy.* 2012; 32: 809–18.
  52. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 34–41.
  53. Horn J, Hansten P. Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/April2012/Methotrexate-and-Proton-Pump-Inhibitors>
  54. Mikkelsen T, Thorn C, Yang J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21: 679–86.
  55. Ranchon F, Vantard N, Gouraud A. et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report — should the practice be changed? *Chemotherapy.* 2011; 57: 225–9.
  56. Suzuki K, Doki K, Homma M. et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67: 44–9.
  57. Bezabeh S., Mackey A, Kluetz P. et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist.* 2012; 17: 550–4.
  58. New Safety Information: Interaction of Proton Pump Inhibitors (PPIs) with Methotrexate. Information Update. 2012–157 October 19, 2012. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2012/2012\\_157-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_157-eng.php).
  59. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS. et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018; 67: 28–35.
  60. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С. и др. Кардиоэзофагеальный рак: класси-

фикация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза. Вестник Российского Онкологического Научного Центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 1: 82 — 89.

61. Egashira Yutaro, Tadakazu Shimoda, Masahiro Ikegami. Mucin histochemical analysis of minute gastric differentiated adenocarcinoma. *Pathology International*. 1999; 49: 55–61.
62. Шухтіна І.М. Механізм формування внутрішньотканинного (внутрішньоклітинного) «депо» гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз. — Автореф.дис. Одеса, 2012. 23 с.
63. Waldum HL, Fossmark R. Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man *Gut*. 2017; 67: 199-200.
64. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 600 від 19.02.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» // <http://www.moz.gov.ua>
65. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» // <http://www.moz.gov.ua>
66. Перидерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? Киев, 1997. 155 с.
67. Палій І.Г., Заїка С.В., Піддубецька А.П. До питання ефективності ерадикаційної терапії з використанням три- та чотирикомпонентних схем: місце препаратів вісмуту. *Сучасна гастроентерологія*. 2014; 2 (76): 77-84.

### References

1. Belmer SV. Pyat pokolenij ingibitorov protonnogo nasosa: problema vybora. *Lechashij vrach*. 2009; 7: 14-17. [Russian].
2. Tkach SM. Osobennosti metabolizma, klinicheskie preimushchestva i bezopasnost ezomeprazola pri lechenii kislotozavisimoy patologii. *Suchasna gastroenterologiya*. 2015; 1 (81): 44– 52. [Russian].
3. Kardashova SS, Shulpekova YuO, Leshenko VI. Gastroezofagealnyj reflyuks: novye perspektivy lecheniya. *Medicinskij sovet*. 2017; 11: 92-99. [Russian].
4. Payusova TN. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti ingibitorov protonnoj pompy, primenyaemyh pri gastroezofagealnoj

reflyuksnoj bolezni// *Materialy VI Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem*, Tver, 22 noyabrya 2018. — С. 308-310. [Russian].

5. Karateev AG. Shest nozhej v spinu ingibitoram protonnoj pompy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 51 (3): 332-340. [Russian].
6. Kolesnikova EV, Solomenceva TA. Medikamentoznaya profilaktika i lechenie gastropatij, svyazannyh s priyomom nesteroidnyh protivovospalitelnyh preparatov. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 3 (89): 65– 70. [Russian].
7. Tkachenko EI, Uspenskij YuP, Karateev AE i dr. Gastroezofagealnaya reflyuksnaya bolezni: patogeneticheskie osnovy differencirovannoj taktiki lecheniya. *Eksp. klin. Gastroenterol.* 2009; 2: 104–14. [Russian].
8. Lacy B, Talley N, Locke GR. 3rd et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 3–15.
9. Leontiadis G, Sharma V, Howden C. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 5: CD002094.
10. Ng F, Wong S, Lam K. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010; 138: 82–8.
11. Van Pinxteren B, Sigterman K, Bonis P. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 11: CD002095.
12. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS, editors. *Yazvennaya bolezni (ocherki klinicheskoy patofiziologii)*. Odessa: OOO «RA «ART-V», 2008. 304 s. [Russian].
13. Goodwin CD. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the “Leaking roof concept”. *Lancet*. 1988; 2: 1467-1469.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. — 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
15. Slobodyanyuk NN, Ivchenko AV. Sostoyanie

- rynka protivoyazvennyh preparatov. Provizor. 2007; 16: 8-11. [Russian].
16. Avramenko AA Vliyanie duodenogastralnogo reflyuksa na chastotu vyavleniya aktivnih form helikobakternoj infekcii na slizistoj raznyh zon zheludka u bolnyh hronicheskim neatroficheskim gastritom. Klinichna ta eksperimentalna patologiya. 2015; T.XIV, 1 (51): 18 — 21. [Russian].
  17. Avramenko AA, Shuhtina IN. Novyy vzglyad na mehanizm formirovaniya simptoma «izzhoga» u bolnyh hronicheskim gastritom tipa B. Klinichna ta eksperimentalna patologiya. 2009; Tom VIII, 4 (30): 3 — 6. [Russian].
  18. Avramenko AA Vliyanie inhibitorov protonnoj pompy na formirovanie neaktivnyh (kokkoobraznyh) form helikobakternoj infekcii. Klinichna farmaciya. 2013; T.XVII, 4: 15 — 17. [Russian].
  19. Avramenko AA Vliyanie inhibitorov protonnoj pompy na formirovanie gastroezofagealnoj reflyuksnoj bolezni u bolnyh hronicheskim neatroficheskim gastritom pri provedenii standartnoj antihelikobakternoj terapii. Eksperimentalna ta klinichna medicina. 2016; 2 (71): 21-25. [Russian].
  20. Tkach SM, Dogotar VB, Kutovoj VI. Sovremennye vzglyady na bezopasnost i pobochnye efekty inhibitorov protonnoj pompy. Suchasna gastroenterologiya. 2012; 1 (63): 79 — 87. [Russian].
  21. Avramenko AA, Smolyakov SN. Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non — atrophic gastritis by proton pump inhibitors. Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences). 2018; Vol. 8, N 11: 546-556.
  22. <http://medic.ua/bolezni/rak-zheludka>
  23. Nolpaza: sostav, pokazaniya, dozirovka, pobochnye efekty (instrukciya po primeneniyu) // <https://www.obozrevatel.com/health/lekarstva/nolpaza-instruktsiya-po-primeneniyu-tsena-kupit.htm>.
  24. Omeprazol (Omeprazole): instrukciya po primeneniyu // [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_1496.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1496.htm).
  25. McKeage K, Blick S, Croxtall J. et al. Eesomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. Drugs. 2008; 68: 1571–607.
  26. Tomash OV, Rudenko NN, Yurchenko EA Antisekretornaya terapiya v realnoj klinicheskoy praktike: ot privychnykh stereotipov k dokazatelnym standartam. Suchasna gastroenterologiya. 2011; 2 (58): 123 — 135. [Russian].
  27. Sherbinina MB. Dlitelnaya kislotosupressiya zheludka inhibitorami protonnoj pompy: vozmozhnye riski, vybor optimalnogo preparata. Suchasna gastroenterologiya. 2017; №2 (93): 59– 68. [Russian].
  28. Burkard T, Kaiser C, Brunner-La Rocca H. et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. J. Intern. Med. 2012; 271: 257–63.
  29. Choudhry M, Soran H, Ziglam H. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. QJM. 2008; 101: 445–8.
  30. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ. 2004; 171: 33–8.
  31. Janarthanan S, Dirtan I, Adler D. et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1001–10.
  32. Leonard J, Marshall J, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J. Gastroenterol. 2007; 102: 2047–56.
  33. Giuliano C, Wilhelm S, Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2012; 5: 337–44.
  34. Santucci R, Leveque D, Kemmel V. et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. Anticancer Res. 2010; 30: 963–5.
  35. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Can J Gastroenterol. 2008; 22: 761–6.
  36. Laheij R, Sturkenboom M, Hassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA. 2004; 292: 1955–60.

37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646–64.
38. Lau Y, Ahmed N. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 67–79.
39. Roux C, Goldstein J, Zhou X. et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 277–84.
40. Targownik L, Leslie W, Davison K. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1361–9.
41. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1209–18.
42. Drepper M, Spahr L, Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors—where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 2161–71.
43. Norgard N, Mathews K, Wall G. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 1266–74.
44. Angiolillo D, Gibson C, Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 65–74.
45. Bhatt D, Cryer B, Contant C. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1909–17.
46. Cuisset T, Frere C, Quilici J. et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 1149–53.
47. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23: 396–404.
48. Rassen J, Choudhry N, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009; 120: 2322–9.
49. Sibbing D, Morath T, Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 714–19.
50. Siriswangvat S, Sansanayudh N, Nathisuwan S. et al. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Circ J*. 2010; 74: 2187–92.
51. Bhurke S, Martin B, Li C. et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 809–18.
52. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 34–41.
53. Horn J, Hansten P. Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/April2012/Methotrexate-and-Proton-Pump-Inhibitors>
54. Mikkelsen T, Thorn C, Yang J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21: 679–86.
55. Ranchon F, Vantard N, Gouraud A. et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report — should the practice be changed? *Chemotherapy*. 2011; 57: 225–9.
56. Suzuki K, Doki K, Homma M. et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67: 44–9.
57. Bezabeh S., Mackey A, Kluetz P. et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012; 17: 550–4.
58. New Safety Information: Interaction of

- Proton Pump Inhibitors (PPIs) with Methotrexate. Information Update. 2012–157 October 19, 2012. [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2012/2012\\_157-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_157-eng.php).
59. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS. et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018; 67: 28–35.
60. Davydov MI, Turkin IN, Stilidi IS i dr. Kardioezofagealnyj rak: klassifikaciya, hirurgicheskaya taktika, osnovnye faktory prognoza. *Vestnik Rossijskogo Onkologicheskogo Nauchnogo Centra imeni N.N.Blohina RAMN*. 2003; 1: 82–89. [Russian].
61. Egashira Yutaro, Tadakazu Shimoda, Masahiro Ikegami. Mucin histochemical analysis of minute gastric differentiated adenocarcinoma. *Pathology International*. 1999; 49: 55–61.
62. Shuhtina IN. Mehanizm formuvannya vnutrishnotkaninnogo (vnutrishnok litinnogo) «depo» gelikobakternoyi infekciyi u hvorih na hronichnij gelikobakterioz — Avtoref. dis.. Odessa, 2012. 23 s. [Ukrainian].
63. Waldum HL, Fossmark R. Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man. *Gut*. 2017; 67: 199–200.
64. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukrayini № 600 vid 19.02.2012r. «Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoyi medichnoyi dopomogi «Dispepsiya»//<http://www.moz.gov.ua> [Ukrainian].
65. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukrayini № 613 vid 03.09.2014r. «Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (specializovanoyi) medichnoyi dopomogi «Peptichna virazka shlunka ta dvanadcyatipaloyi kishki u doroslih»//<http://www.moz.gov.ua> [Ukrainian].
66. Perederij VG, editors. *Yazvennaya bolezn ili pepticheskaya yazva?* Киев, 1997. 155 s. [Russian].
67. Palij IG, Zayika SV, Piddubecka AP. Do pitannya effektivnosti eradikacijnoyi terapiyi z vikoristannyam tri- ta chotirikomponentnih shem: misce preparativ vismutu. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 2 (76): 77–84. [Ukrainian].

*Впервые поступила в редакцию 23.07.2020 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

47

УДК 614.48

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081781>

## **ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ДЕЗИНФЕКТОЛОГИИ**

**Морозова Н.С.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г.  
Харьков, Украина*

## **МИНУЛЕ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ ДЕЗИНФЕКТОЛОГІЇ**

**Морозова Н.С.**

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м Харків, Україна*

## **THE PAST, PRESENT AND FUTURE OF DISINFECTOLOGY**

**Morozova N.S.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

### **Summary/Резюме**

The article describes the stages of the formation and development of the disinfection service. The factors influencing the state of the problem of non-specific prophylaxis, that is, disinfection, in modern conditions are highlighted. Conceptual approaches to the need