

**Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов
пожилого и старческого возраста**

Проект протокола

Версия 2.0. от 14 мая 2019 г.

**Председатели рабочей группы: профессор, д.м.н. О.Н. Ткачева,
академик РАН, профессор, д.м.н. И.В. Маев, член-корр. РАН,
профессор, д.м.н. Д.А. Сычев**

**Ответственные исполнители: профессор, д.м.н. О.Д. Остроумова,
профессор, д.м.н. Ю.В. Котовская**

**Члены рабочей группы: профессор, д.м.н. А.В. Наумов, профессор,
д.м.н. А.Н. Казюлин, д.м.н. С.Ю. Сереброва, к.м.н. А.П. Переверзев,
Г.С. Краснов, к.м.н. Д.Н. Андреев, к.м.н. А.И. Кочетков, к.м.н. А.А.
Радочина**

Список сокращений

БН2ГР - блокаторы H2-гистаминовых рецепторов

ДИ - доверительный интервал

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖК - желудочно-кишечный

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИПП - ингибиторы протонной помпы

ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а)

НОАК - новые оральные антикоагулянты

НПР - нежелательная (-ые) побочная (-ые) реакция (-и)

НПВП (НПВС) - нестероидные противовоспалительные препараты (средства)

ОР - относительный риск (Risk ratio, relative risk)

ОтшР - отношение рисков (Hazard ratio)

ОШ - отношение шансов (Odds ratio)

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РС – разность средних (Mean difference)

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СО - систематический обзор

ЦОГ - циклооксигеназа

ЧБНЛ - число больных, которых необходимо лечить для предотвращения 1
неблагоприятного исхода

ЧБНЛ (-) - число больных, которых необходимо лечить, чтобы развился 1
неблагоприятный исход

ЯБ - язвенная болезнь

За последние шестьдесят лет во всем мире увеличивалась продолжительность жизни, но имелись две группы стран-исключений: страны Африки к югу от Сахары, их жители страдают от эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита, и страны бывшего Советского Союза, где наблюдался рост смертности от сердечно-сосудистых и неестественных причин смерти [1]. Россия смогла переломить эту негативную тенденцию: в 2013 продолжительность жизни мужчин РФ преодолела исторический порог в 65 лет, женщин - в 74 года [2]. В 2016 году средняя продолжительность жизни для лиц обоего пола составила 71,6 года [3], а в 2017 году продолжительность жизни достигла 72,6 лет [4]. Однако существует значимый фактор угрозы здоровью пациентов пожилого возраста (60 лет и старше) - нежелательные побочные реакции (НПР). Риск развития НПР увеличивается у пожилых пациентов из-за ряда возрастных особенностей, которые приводят к полипрагмазии. Одна из таких особенностей - мультиморбидность или наличие множества хронических заболеваний, каждое из которых требует лечения согласно протоколам и клиническим рекомендациям [5].

Полипрагмазия с позиции официальной медицины РФ - одновременное назначение 5 и более лекарственных средств (ЛС). По данным литературы при использовании 5 и менее ЛС частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается до 25% [6]. При анализе более 310 тысяч амбулаторных карт в Шотландии было определено, что распространенность полипрагмазии увеличилась от 11,4 % в 1995 г. до 20,8% в 2010 г. [7]. Причем количество назначенных препаратов резко возрастало у людей пожилого возраста, доля от общего количества препаратов на возрастную группу 20–29 лет составила 0,3%; тогда как на группу ≥ 80 лет - 24,0% (приведенное отношение шансов (ОШ) 118,3, 95% доверительный интервал (ДИ) 99,5-140,7). По данным персонафицированного метаанализа госпитализированных пациентов всех возрастных групп (количество пациентов - 5367, количество НПР - 1304), по сравнению с группой пациентов в возрасте ≤ 52 лет, в старших возрастных группах возрастает риск НПР: в группе 65-76 лет - ОШ 1,75 (95% ДИ 1,40-2,19), в группе ≥ 77 лет - ОШ 2,12 (95% ДИ 1,70-2,65). При этом НПР чаще оказывались непредсказуемыми (54% по сравнению с 32% предсказуемых, $p < 0,05$) и наносили больший вред пациентам, чем предсказуемые [8].

В 2017 году доля россиян старше 65 лет от общего числа составляла 14,4% [9], то есть в группе риска развития НПР находятся более 13 миллионов жителей РФ.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одной из самых часто назначаемых пациентам пожилого и старческого возраста группой ЛС. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) L. Serra-Prat и соавт. [10] установили, что 2 место в структуре потребления ЛС у пожилых больных занимали ИПП и антациды (229 из 252 пациентов) наряду с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) - 8,5% от всех потребляемых ЛС для каждой группы, после занявших первое место большой группы антигипертензивных препаратов (17,6%).

ИПП - одни из наиболее часто назначаемых ЛС в мире. В разные годы текущего десятилетия ИПП занимали восьмое место по натуральному объему продаж в США (150 млн. упаковок), пятое – в Англии (61 млн. упаковок), и первое – в Испании (59 млн. упаковок) [11]. Использование ИПП - довольно дорогое вмешательство. Доля больничных закупок препаратов, оказывающих влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в том числе и ИПП, на 2017 год в РФ составила 6,6%, а в стоимостном объеме - 17 235 млн. рублей [12]. Западные системы здравоохранения расходуют на эти цели не меньше средств - затраты на ИПП программы госгарантий Канады составили \$249,6 миллионов из \$7,8 миллиардов, потраченных на ЛС по данной программе в 2013 году [13].

По данным одномоментного наблюдательного исследования 63,6% пациентов принимают ИПП в несоответствие с клиническими рекомендациями [11]. Ненадлежащий прием ИПП является распространенным явлением, в исследованиях показано отсутствие показаний для постоянного приема ИПП у 50-65% госпитализированных пациентов в США и Австралии, и у 40-55% пациентов первичного звена в США и Великобритании [14,15]. Среди выписывающихся из экстренных отделений стационара пациентов ненадлежащее назначение ИПП отмечено у 30% [16]. В США оценивался прием ИПП без доказательных оснований (отсутствие пользы по данным систематических обзоров) в домах престарелых (учреждениях длительного ухода). Среди 355 600 пациентов 26,99% принимали ИПП, при этом у 48,59% из них приём ИПП признан необоснованным [17].

В случае наличия профилактической пользы и отсутствия потенциального вреда можно было бы не обращать внимание на факт избыточного приема данных ЛС у пациентов разных клинических групп, но прием ИПП связан с повышенными рисками развития различных побочных явлений (см. приложение 1) и осложнений. Среди

побочных явлений ИПП - нарушение всасывания витамина В12, гипомagnesия, падения, переломы, пневмония и др. [18-24], при этом обязательно следует учитывать тот факт, что у пожилых людей риск развития этих побочных явлений выше [25]. Кроме того, по данным систематического обзора и мета-анализа проспективных и ретроспективных сравнительных исследований постоянный прием ИПП связан со статистически значимым повышением риска смерти ($n = 22\,427$, ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,53-1,84, $p < 0,001$) и частоты больших (инфаркт миокарда, инсульт) сердечно-сосудистых событий ($n = 354\,446$, ОШ 1,54 95% ДИ 1,11-2,13, $p = 0,01$) [26]. Интересно, что в эту работу было включено одно проспективное исследование с участием пожилых больных (средний возраст $80,0 \pm 5,9$ лет, $n = 419$) [27]: в нём была выявлена зависимость риска смерти от любой причины в течение года от дозы ИПП. Так, высокие дозы ИПП статистически значимо увеличивали риск смерти от любой причины в течение года (отношение рисков (ОтшР) 2,59, 95% ДИ 1,22-7,16). Однако, необходимо отметить, что в этом исследовании принимавшие ИПП пациенты имели более выраженные когнитивные нарушения, больше сопутствующих заболеваний и принимали большее количество ЛС.

В когортном наблюдательном исследовании Y.Xie и соавт [28] с участием более 3 млн. человек было обнаружено повышение риска смерти (ОтшР 1,15, 95% ДИ 1,14-1,15), при применении ИПП по сравнению с когортой пациентов, не принимающих ИПП. В исследовании выполнялся анализ 4 подгрупп: (1) общая когорта, (2) начавшие в ходе наблюдения принимать блокаторы H2-гистаминовых рецепторов (БН2ГР), (3) начавшие принимать ИПП в ходе наблюдения и (4) когда-либо принимавшие ИПП. Исследователи рассчитали количество смертей на 100 человеко-лет: наибольшей она оказалась в группе “начавших принимать ИПП” и “когда-либо принимавшие ИПП”: 5,6 (95% ДИ 5,51-5,61) и 5,45 (95% ДИ 5,41-5,49), соответственно. В общей когорте количество смертей на 100 человеко-лет составило 5,08 (95% ДИ 5,05-5,11), в группе БН2ГР - 4,40 (95% ДИ 4,35-4,45). Также риск смерти возрастал в зависимости от продолжительности лечения ИПП. По отношению к 30-дневному курсу ОтшР составило 1,04 (95% ДИ 1,01- 1,07), 1,11 (95% ДИ 1,08-1,15), 1,18 (95% ДИ 1,15-1,22), 1,28 (95% ДИ 1,24-1,31), для продолжительности приема ИПП 31-90, 91-180, 181-360 и 361-720 дней, соответственно [28].

Поэтому вопрос о депрескрайбинге ИПП у больных пожилого и старческого возраста является важным с клинических и социально-экономических позиций.

Депрескрайбинг - плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема ЛС, если это ЛС может нанести вред и/или не приносит пользы [29]. Цель депрескрайбинга - снизить лекарственную нагрузку и сохранить или улучшить качество жизни [30].

Национальные алгоритмы депрескрайбинга ИПП. К настоящему моменту наиболее проработанные алгоритмы представлены специалистами Австралии [31] и Канады [30]. У австралийских алгоритмов имеется преимущества в плане опыта проведения национальных исследований по данной проблеме, однако канадский алгоритм проработан детальнее. С позиции гериатрии большой интерес представляет австралийский алгоритм, т.к. он разработан специально для пожилых пациентов.

Российский протокол депрескрайбинга ИПП

у пациентов пожилого и старческого возраста

(проект, версия 1.0 от 03 декабря 2018 года)

Цель. Разработать основанные на имеющихся доступных доказательствах рекомендации по депрескрайбингу ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов пожилого и старческого возраста в помощь практикующим врачам. С помощью настоящих рекомендаций врачи смогут снизить дозу или отменить прием ИПП у пациентов пожилого и старческого возраста.

Процесс разработки рекомендаций включал поиск литературных источников и подготовку обзора литературы по нежелательным побочным реакциям (НПР) ИПП, по депрескрайбингу ИПП и оценке пользы/вреда от депрескрайбинга ИПП у пациентов пожилого и старческого возраста. Последовательный синтез информации из литературы стал основой данных рекомендаций.

Методы. Была сформирована рабочая группа, в которую вошли **12** медицинских экспертов (из них **8** докторов медицинских наук, **4** кандидата медицинских наук по специальностям "гериатрия", "клиническая фармакология", "внутренние болезни", "гастроэнтерология", "кардиология"). Процесс разработки рекомендаций включал последовательный отбор релевантной информации из литературы, аналитические обзоры клинических исследований по НПР ИПП [32-34] (см. приложение 1), депрескрайбингу ИПП [35] (см. приложение 2), детальный сбор информации из личных встреч членов рабочей группы, онлайн и телефонных консультаций. Команда уточняла содержание документа и отдельных рекомендаций с помощью обсуждения и обобщения клинических представлений для выработки ответа на основные положения документа, особенно спорные и нерешенные вопросы. Проект протокола был распространен в профессиональных ассоциациях (Российская ассоциация геронтологов и гериатров, **Российская гастроэнтерологическая ассоциация**, Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии, Ассоциация клинических фармакологов, Российское научное медицинское общество терапевтов, другие ассоциации будут добавляться по мере обсуждения протокола) и среди практикующих врачей для изучения проекта протокола и оценки изменений,

сделанных на каждом этапе. Был разработан алгоритм, соответствующий данному руководству.

Рекомендации. Этот протокол рекомендует выполнять депрескрайбинг ИПП (снижение дозы, отмена, интермиттирующая терапия, прием “по требованию”) у взрослых людей пожилого и старческого возраста (60 лет и старше), кто принимает ИПП более 4-8 недель для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), неосложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (после подтверждения факта рубцевания язвенного дефекта и стойкого купирования клинической симптоматики), более 4 недель лечения неосложненного эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), для лечения некоторых других состояний, ассоциированных с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке, более 2 недель для лечения инфекции *H.pylori*, больше времени, необходимого для профилактики стрессовых язв, при условии стойкого купирования клинической симптоматики заболевания, обусловившего риск ulcerogenesis.

Рекомендации не применимы для пациентов, которые имеют следующие заболевания (даже в анамнезе): пищевод Баррета, рефлюкс-эзофагит степени С или D, кровотечения из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, осложненное течение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, некоторые другие серьезные патологические состояния, связанные с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера-Эллисона и др.), заболевания, требующие назначения сопутствующей терапии НПВП (в том случае, если отмена НПВП невозможна), антиагрегантами и/или антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (в том случае, если клиническая ситуация диктует необходимость продолжения приема соответствующих лекарственных средств (ЛС)).

Вывод. Протокол предоставляет практические рекомендации для принятия решений о том, когда и как снижать дозу или прекращать применение ИПП у пациентов пожилого и старческого возраста. Рекомендации подразумевают под собой не жесткое предписание, а помощь практикующему врачу в принятии решений при взаимодействии с пациентом и/или его родственниками (лицами, осуществляющими уход за пациентом).

Целевая аудитория включает в себя врачей первичного звена (врачей общей практики, терапевтов, гериатров, гастроэнтерологов, клинических фармакологов и врачей других специальностей, которые ведут пациентов, принимающих ИПП), фармацевтов, медицинских сестер.

Целевая популяция пациентов данного протокола представляет собой взрослых людей 60 лет и старше, кто принимает ИПП более 4-8 недель для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), неосложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (после подтверждения факта рубцевания язвенного дефекта и стойкого купирования клинической симптоматики), более 4 недель лечения неосложненного эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), более 2 недель для лечения инфекции *H.pylori*, больше времени, необходимого для профилактики стрессовых язв, при условии стойкого купирования клинической симптоматики заболевания, обусловившего риск язв, при прекращении сопутствующей терапии НПВП, антитромботическими препаратами, при отсутствии показаний к применению ИПП (в том числе самолечение).

Руководство неприменимо для пациентов с пищеводом Баррета, с тяжелым эзофагитом до эпителизации эрозий (эндоскопическая стадия С или D, подробнее - см. приложение 3), с кровотечением из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, с осложненным течением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, с некоторыми другими серьезными патологическими состояниями, связанными с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера-Эллисона и др.). Также описаны отдельные факторы риска, которые оправдывают использование ИПП и не рекомендуют депрескрайбинг ИПП в такой клинической ситуации: сопутствующая терапия НПВП (в том случае, если отмена НПВП невозможна), антиагрегантами и/или антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (в том случае, если клиническая ситуация диктует необходимость продолжения приема соответствующих ЛС).

Клиническое рассмотрение

Этот протокол следует рассматривать как инструмент, который будет использоваться с учетом личных и медицинских данных конкретного пациента. Пациенты не привыкли к диалогу о сокращении или прекращении приема лекарственных препаратов. Поэтому повышенная осведомленность врача о депрескрайбинге может способствовать облегчению его восприятия пациентами. Решение о продолжении, снижении доз или прекращении приема препаратов должны приниматься взвешенно, со знанием показаний, эффективности конкретных лекарственных средств, положений международных и российских рекомендаций, консенсусов по соответствующим заболеваниям, и рисков, включая актуальные или потенциальные побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, лекарственную нагрузку и стоимость лечения. Желания и предпочтения пациента, его семьи также должны быть приняты во внимание. Решения по вопросам продолжения терапии, снижения дозы или прекращения приема лекарственных препаратов должны согласовываться с представлением врача и пациента (членов семьи пациента/лиц, осуществляющих уход за пациентом) о цели, методах и рисках лечения.

Показания

Согласно российскому протоколу депрескрайбинга ИПП имеют следующие показания к депрескрайбингу ИПП:

1. Неэрозивная рефлюксная болезнь после 4-6 недель лечения ИПП (при стойком купировании клинической симптоматики заболевания).

2. Рефлюкс-эзофагит (степени тяжести А и В по Лос-Анджелесской классификации (см. приложение 3) после 4 – 8 недель* лечения ИПП (при эндоскопически верифицированной эпителизации эрозий, а также стойком купировании клинической симптоматики заболевания). * - продолжительность лечения не менее 4 недели при степени тяжести А рефлюкс-эзофагита, не менее 8 недель при степени тяжести В рефлюкс-эзофагита.

3. Рефлюкс-эзофагит степени тяжести С и D по Лос-Анджелесской классификации (см. приложение 3) после 8 недель лечения ИПП (при эндоскопически

верифицированной эпителизации эрозий, а также стойком купировании клинической симптоматики заболевания)*. В данной клинической ситуации решение о депрескрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды (лечащий врач, гастроэнтеролог, клинический фармаколог).

* - возможность депрескрайбинга ИПП после эпителизации эрозий и стойком купировании клинических симптомов при тяжелом рефлюкс-эзофагите (степени тяжести С и D по Лос-Анджелесской классификации) не рассматриваются в рекомендациях по депрескрайбингу ИПП [30, 31], но описаны в современных рекомендациях по лечению ГЭРБ [36-38].

4. Лечение в течение до 8 недель неосложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (при эндоскопической верификации рубцевания язвенного дефекта, а также стойком купировании клинической симптоматики заболевания). В случае необходимости решение о депрескрайбинге может быть отсрочено вплоть до выполнения вышеуказанных условий.

5. Лечение в течение 4 недель неосложненного эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, индуцированного приемом НПВП (при условии прекращения приема НПВП, эндоскопической верификации эпителизации эрозий и/или рубцевания язвенного дефекта, а также при стойком купировании клинической симптоматики заболевания). В случае необходимости решение о депрескрайбинге может быть отсрочено вплоть до выполнения вышеуказанных условий.

6. Сопутствующая терапия в случае назначения НПВП (при условии окончания терапии НПВП и ЭГДС-контроля - отсутствие эрозий, язвенных дефектов и других изменений, диктующих необходимость дальнейшего приема ИПП).

7. Применение ИПП для профилактики стрессовых язв перед выпиской из стационара. В данной клинической ситуации решение о депрескрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды (лечащий врач, гастроэнтеролог, клинический фармаколог). В случае принятия решения о продолжении приема ИПП, необходимо предоставить врачу первичного медицинского звена (амбулаторный этап) подробную схему приема ИПП, включая дозы, кратность приема, или режим снижения дозы, дополнительных методах исследования и сроков

их проведения, возможные сроки депрескрайбинга ИПП и методы контроля его эффективности и безопасности.

8. Проведенный двухнедельный курс эрадикации инфекции *H. pylori* в рамках лечения хронического гастрита или симптомов диспепсии.

9. Прием ИПП в отсутствие показаний к их назначению ИПП (в том числе самолечение).

10. Прием ИПП на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом (варфарин или новые оральные антикоагулянты (НОАК))*.

* - вопрос о депрескрайбинге ИПП на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом (варфарин или НОАК) может быть рассмотрен после 8 недель приема ИПП и после проведения ЭГДС (необходимо подтвердить отсутствие эрозий и язвенных дефектов) (см. также приложение 5) . Также необходимо в обязательном порядке убедиться в отсутствие одновременного приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Вопрос о депрескрайбинге ИПП на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом (варфарин или НОАК) должен решаться мультидисциплинарной командой, включающей кардиолога, гастроэнтеролога, клинического фармаколога и гериатра.

Противопоказания

Существуют факторы риска, которые оправдывают дальнейшую терапию ИПП и являются противопоказанием к проведению депрескрайбинга:

1) пищевод Баррета.

2) Рефлюкс-эзофагит степени С или D (по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита - см. приложение 3) до эпителизации эрозий и стойкого купирования клинической симптоматики. В данной клинической ситуации решение о

депресскрайбинге принимается индивидуально с участием мультидисциплинарной команды (лечащий врач, гастроэнтеролог, клинический фармаколог).

3) Кровотечение из язв ЖКТ в анамнезе.

4) Осложненное течение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

5) Некоторые серьезные патологические состояния, связанные с гиперсекрецией соляной кислоты в желудке (синдром Золлингера-Эллисона, синдром идиопатической секреции соляной кислоты, системный мастоцитоз и др.).

6) Прием любых НПВП, в том случае, если не произведена их отмена* (см. приложение 4), в том числе в комбинации с антиагрегантом(-ами) и/или антикоагулянтом, а также с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

*У пациентов пожилого и старческого возраста использование НПВП для лечения хронической боли не рекомендовано. Они должны быть отменены, в том числе в ряде ситуаций незамедлительно (см. приложение 4). Алгоритм отмены НПВП у пациентов пожилого и старческого выходит за рамки данного протокола и нуждается в отдельной разработке.

7) Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах* (в рамках профилактики сердечно-сосудистых событий), в том числе, в составе двойной или тройной антитромботической терапии (см. приложение 5).

*Необходимо убедиться в необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты, проверив соответствие данного назначения существующим клиническим рекомендациям.

6) Прием антикоагулянта в комбинации с антиагрегантом (-ами) (см. приложение 5).

7) Прием любого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в виде монотерапии раньше, чем через 8 недель терапии ИПП и/или наличие эрозий/язвенных дефектов по данным ЭГДС, проведенной перед процедурой депрескрайбинга, и/или при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина*.

8) Прием антикоагулянта (варфарина или нового НОАК) раньше, чем через 8 недель терапии ИПП и/или наличие эрозий/язвенных дефектов по данным ЭГДС, проведенной перед процедурой депрескрайбинга, и/или при одновременном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина*.

*Если пациент получает ИПП на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 рецепторов тромбоцитов или монотерапии антикоагулянтом (варфарин или НОАК) вопрос о депрескрайбинге ИПП может быть рассмотрен после 8 недель приема ИПП и после проведения ЭГДС (необходимо подтвердить отсутствие эрозий и язвенных дефектов) и должен решаться мультидисциплинарной командой, включающей кардиолога, гастроэнтеролога, клинического фармаколога и гериатра (см. также приложение 5).

9) Прием глюкокортикостероидов

Перечислены те группы пациентов, которым депрескрайбинг не принесет пользы, а может потенциально принести вред.

Режимы (формы) депрескрайбинга ИПП

Депрескрайбинг ИПП может включать в себя прекращение приема препарата (отмена), постепенное снижение дозы до поддерживающей (тэйперинг) с возможной последующей отменой препарата [30]. Депрескрайбинг как отмена препарата или снижение его суточных и курсовых доз при непрерывном приеме может быть выполнена и одномоментно, и в режиме постепенного понижения суточной дозы (тэйперинга). Режим постепенного снижения дозы включает в себя следующие варианты

- снижение дозы на 50% за счет перехода с двукратного приема на однократный, либо за счет уменьшения в два раза количества препарата, принимаемого в один прием;

- назначение препарата в режиме «через день» или «через 2 дня» и т.д.

Таблица 1. Стандартные и низкие поддерживающие суточные дозы ИПП, зарегистрированных на территории РФ (<https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=>).

Лекарственное средство	Стандартная доза*, мг/сут	Низкая доза (поддерживающая доза)**, мг/сут
Омепразол	20 ^{1,2,3} , 40 ⁴ , 60 ⁵	10
Эзомепразол	20 ¹ , 40 ^{1,2,3,4} , 80 ⁵	20
Пантопризол	40 ^{1,2,3} , 80 ^{4,5}	20
Рабепразол	20 ^{1,2,3} , 40 ⁴ , 60 ⁵	10
Лансопризол	30 ^{1,2} , 60 ^{3,4} , подбирается индивидуально ⁵	15
Декслансопризол	60 ³	30

* - сведения из Инструкций по медицинскому применению оригинальных/референтных и наиболее часто используемых брендируемых воспроизведенных лекарственных препаратов ИПП;

** - неприменимо при эрадикации *Helicobacter pylori*, состояниях, указанных как противопоказания для депрескрайбинга; поддерживающая доза декслансопризола применяется только при ГЭРБ;

¹ – при НПВП-гастропатии;

² – при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;

³ – при ГЭРБ;

⁴ – при эрадикации *Helicobacter pylori*;

⁵ – при синдроме Золлингера-Эллисона.

У большинства пациентов пожилого и старческого возраста наиболее приемлемым режимом депрескрайбинга является снижение дозы применяемого препарата из группы ИПП от стандартной до поддерживающей.

После полной отмены ИПП у больных с ГЭРБ, с неосложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, получавших терапию в связи с инфекцией *H.pylori* целесообразно рекомендовать прием ИПП по требованию или интермиттирующую терапию ИПП. Прием по требованию в индивидуальном порядке может быть рекомендован некоторым пациентам, получавшим терапию ИПП для профилактики стрессовых язв.

Прием ИПП по требованию определили как ежедневный прием препаратов в течение достаточного для купирования рефлюкс-связанных симптомов периода; после разрешения симптоматики лекарства отменяются на все время отсутствия симптомов. ИПП при этом применяются 1 раз в день в стандартной или уменьшенной в два раза суточной дозе. При возвращении симптомов алгоритм повторяется снова [30].

Интермиттирующая терапия ИПП определяется следующим образом: ежедневный прием в течение predetermined, ограниченного периода времени (обычно 2-8 недель) препарата для купирования рефлюкс-связанных симптомов [30].

Немедикаментозные мероприятия при депрескрайбинге ИПП

Пациент и/или его родственники должны быть проинформированы о необходимости соблюдать ряд немедикаментозных рекомендаций:

- принимать пищу за 2-3 часа до сна;
- приподнять головного конец кровати;
- при необходимости - снижение веса;
- избегать употребления продуктов, способствующих повышению интрагастральной кислотности и/или снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера) (см. приложение б). Также пациент и/или его родственники должны быть проинформированы о симптомах, свидетельствующих о возможном рецидиве, и необходимости их мониторинга - изжога, боль в эпигастрии, диспепсия, регургитация, потеря аппетита. Если симптомы отмечаются в течение 3-7 последовательных дней необходимо обратиться к лечащему врачу. Если симптомы редкие, следует рекомендовать для их купирования прием безрецептурных антацидов или ИПП (однократно, в момент возникновения симптомов).

Хотелось бы особо подчеркнуть важность и необходимость вовлечения в процесс депрескрайбинга пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом.

Прежде всего им необходимо подробно разъяснить цели и задачи депрескрайбинга ИПП (риск развития ряда НПР при длительном приеме ИПП, отсутствие необходимости в дальнейшем приеме ИПП и т.д.), дать подробные немедикаментозные рекомендации, желательно в письменном виде. Также пациент и/или лица, осуществляющие уход за пациентом должны быть проинформированы о симптомах, которые могут появиться (рецидивировать), и порядку их действий в этом случае. Эффективное сотрудничество врач-пациент-лица, осуществляющие уход за пациентом позволит значительно увеличить эффективность проводимого депрескрайбинга ИПП.

Особые ситуации

Проблема депрескрайбинга ИПП у пожилых пациентов включает два вопроса (две клинические ситуации), которые требуют отдельного обсуждения: назначение ИПП при приеме НПВП, назначение ИПП при приеме антиагрегантов и/или антикоагулянтов, назначенных для профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Депрескрайбинг ИПП и применение НПВП

В настоящее время существует положение о нецелесообразности применения НПВП для лечения хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста (приложение 4), о необходимости использования в данных случаях альтернативных немедикаментозных и медикаментозных схем лечения. Поэтому в данной клинической ситуации речь должна идти о целесообразности отмены НПВП. Существуют ситуации (приложение 4), которые диктуют необходимость немедленной их отмены. Поэтому в данном контексте вопроса, прием ИПП становится нецелесообразным в принципе. Однако, в случае невозможности отмены НПВП в какой-либо конкретной клинической ситуации и продолжения их приема требуется тщательный учет риска изъязвлений ЖКТ и есть необходимость в гастропротекции с использованием ИПП. Если в подобной клинической ситуации пациент уже принимает ИПП, их депрескрайбинг представляется целесообразным только после прекращения лечения НПВП.

Депрескрайбинг ИПП и применение антитромботической терапии

Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (в рамках профилактики сердечно-сосудистых событий), в том числе в составе двойной или тройной антитромботической терапии (в том числе в ситуациях, если пациент принимает антикоагулянт в комбинации с антиагрегантом (-ами), или 2 антиагреганта) является противопоказанием к депрескрайбингу ИПП, поскольку у пациентов пожилого и старческого возраста при приеме любых НПВП, в том числе ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, повышен риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ [34]. Однако, необходимо убедиться в необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты, проверив соответствие данного назначения существующим клиническим рекомендациям (см. приложение 5).

Имеющиеся литературные данные не позволяют исключить повышенный риск кровотечений у пациентов, получающих монотерапию антикоагулянтами (варфарин или НОАК) или монотерапию ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [34, 39-42], а также имеются данные о том, что назначение ИПП в данных клинических ситуациях (при монотерапии антикоагулянтами или монотерапии ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов), снижает риск кровотечений из ЖКТ, особенно в первые месяцы использования ИПП [34, 39-42] (приложение 5). Поэтому у пациентов пожилого и старческого возраста вопрос о депрескрайбинге ИПП в такой клинической ситуации должен решаться мультидисциплинарной командой, включающей кардиолога, гастроэнтеролога, клинического фармаколога и гериатра.

Контроль эффективности и безопасности депрескрайбинга ИПП

Динамическое наблюдение за пациентом. Через 4, 12, 24 и 48 недель (1, 3, 6, 12 месяцев) изменения режима дозирования ИПП в рамках депрескрайбинга, а при тейперинге, кроме того, в индивидуальные сроки перед следующим планируемым снижением суточной дозы, рекомендовано оценивать отсутствие/наличие следующих симптомов - изжога, боль в эпигастрии, диспепсия, регургитация, снижение аппетита, снижение веса. Эта рекомендация сформирована с учетом результатов исследований, где контроль эффективности депрескрайбинга производился на 4 неделю после

вмешательства, 12-ую неделю, на 6-ой месяц и через год [30, 43-48], также эти временные конечные точки оценки эффективности и безопасности депрескрайбинга ИПП предлагают в канадском алгоритме депрескрайбинга ИПП [30]. Соответственно, эти временные отрезки рекомендуются к использованию для оценки эффективности и безопасности процедуры депрескрайбинга в клинической практике. Продолжительность и время оценки тейперинга в исследованиях не оценивались. Мы рекомендуем оценивать эффективность и безопасность тейперинга индивидуально: 1) перед запланированным каждым следующим снижением суточной дозы + 2) через 4 недели после завершения тейперинга, через 12 недель, через 6 месяцев и через год. Точно также при тейперинге необходимо оценивать рецидив всех перечисленных симптомов (изжога, боль в эпигастрии, диспепсия, регургитация, снижение аппетита, снижение веса).

Перед формированием медикаментозных рекомендаций следует проверить комплаентность пациента.

Возвращение к приему ИПП в прежней дозе (используемой до процедуры депрескрайбинга и тейперинга) следует совершить, если произошло стойкое возвращение (в течение 3-7 последовательных дней) симптомов поражения верхних отделов ЖКТ [30]: изжога, диспепсия, регургитация, боль в эпигастрии, потеря аппетита. Через 2-4 недели возвращения к прежней дозе ИПП вновь оценивают возможность депрескрайбинга. Также в этом случае рекомендуется диагностика *H. pylori*, и при ее наличии - эрадикация *H. pylori*. В случае редкого возникновения вышеперечисленных симптомов для их купирования рекомендуется прием безрецептурных антацидов или ИПП (однократно, прием "по требованию").

Некоторые немедикаментозные мероприятия продемонстрировали способность снижать частоту и/или выраженность симптомов ГЭРБ: снижение веса, избегание приема пищи за 2-3 часа до сна и приподнятый головной конец кровати [49] (см. также приложение 6). Следует также обратить внимание на исключение из рациона продуктов, способствующих повышению интрагастральной кислотности и/или снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера [50] (см. также приложение 6).

Эндоскопический контроль проводится при появлении «тревожных симптомов» на любом этапе лечения состояний, требующих применения ИПП или депрескрайбинга

ИПП (дисфагия, одинофагия, анорексия, желудочно-кишечное кровотечение, железодефицитная анемия, необъяснимое значительное снижение массы тела, раннее насыщение, рецидивирующая рвота) [36-38].

Ограничение имеющихся в настоящее время данных и перспективные направления дальнейших исследований

ИПП используются по ряду показаний, однако в настоящее время наибольший опыт депрескрайбинга имеется в отношении "относительно здоровых" пациентов (в первую очередь людей молодого и среднего возраста, а также лиц, недавно вступивших в пожилой возраст, с ГЭРБ умеренной или средней степени тяжести, изолированной или в сочетании с эзофагитом. Отсутствуют клинические исследования, сравнивающие депрескрайбинг ИПП и стратегию продолжение лечения ИПП в условиях ограниченной продолжительности применения (например, профилактика стресс-индуцированных язв в отделении реанимации, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, эрадикация инфекции *H. pylori*). В дополнение к этому, имеется крайне ограниченное количество исследований в отношении оптимального подхода к депрескрайбингу ИПП (например, снижение дозы перед отменой). Также малочисленны прямые сравнения разных режимов (форм) депрескрайбинга, особенно у пожилых пациентов, необходимо их проведение в будущем для определения оптимального режима депрескрайбинга ИПП. Исследования, оценивающие депрескрайбинг у "хрупких" пациентов пожилого и старческого возраста и/или в группе пациентов с наличием мультиморбидной патологии помогут клиницистам взвесить пользу/риски депрескрайбинга у пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития НПР, связанных с приемом ИПП. Также нуждаются в дальнейшей разработке критерии эффективности депрескрайбинга, поскольку в настоящее время в имеющихся исследованиях применялись очень разнородные критерии эффективности и неэффективности депрескрайбинга ИПП. Выработка единых критериев их оценки поможет улучшить качество совокупности доказательств. Представляется целесообразным отдельно сконцентрировать внимание одновременно на позитивных (исчезновение побочных эффектов) и негативных (рецидив симптомов болезни) пациент-специфических эффектах депрескрайбинга

ИПП, особенно в долгосрочной перспективе. Важное значение имеет оценка эффективности затрат и долгосрочного использования медицинских ресурсов.

Одобрение протокола

Это основанное на доказательствах практическое руководство (протокол, клинические рекомендации) по депрескрайбину ИПП были одобрены следующими группами специалистов:

- Российская ассоциация геронтологов и гериатров
- **Российская гастроэнтерологическая ассоциации**
- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии
- Ассоциация клинических фармакологов
- Российское научное медицинское общество терапевтов

Возможно, к обсуждению протокола подключатся и другие научные медицинские общества

Следующие этапы

Команда по созданию настоящего протокола депрескрайбинга будет обеспечивать обновление рекомендаций с появлением новых доказательств, которые могут изменить положения настоящего документа. Проспективная оценка эффекта от принятия этого протокола по депрескрайбину ИПП должна быть частью исследовательской стратегии на будущее.

Заключение

Избыточное (необоснованное) использование медикаментов признано ключевой причиной полипрагмазии, с сопутствующим негативным эффектом на здоровье населения старших возрастных групп. Потенциальный вред ИПП нельзя считать незначительным. Литературные данные свидетельствуют о том, что ИПП могут быть безопасно отменены у ряда пациентов. Этот протокол по депрескрайбину является первым в серии рекомендаций, цель которых - помочь клиницистам вовремя принять решение о прекращении приема ряда лекарственных средств. Внедрение подобных

протоколов в практическое здравоохранение будет способствовать принятию практикующим врачом взвешенного решения о возможности отмены текущего приема препаратов и потенциально снизит негативный эффект полипрагмазии.

Список литературы

1. McMichael A.J., McKee M., Shkolnikov V., Valkonen T. Mortality trends and setbacks: global convergence or divergence? *The Lancet* 2004; 363(9415): 1155–9. doi:10.1016/S0140-6736(04)15902-3.
2. Школьников В., Андреев Е., Макки М., Леон Д.А. Продолжительность жизни в России 2000-х годов. Демографическое обозрение (электронный научный журнал) 2014; 1(2): 5-37. doi.org/10.17323/demreview.v1i2.1815.
3. Информационный портал The world Bank. Life expectancy at birth. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=RU> Ссылка активна на 10.05.2019.
4. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/11/11/6407-ministr-veronika-skvortsova-prodolzhitelnost-zhizni-rossiyan-dostigla-72-6-let>. опубликовано 11.11.2017, обновлено 14.11.2017. Ссылка активна на 09.05.2019.
5. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016; 12(1): 94-100.
6. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения/учеб. пособие. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016; 224 с.
7. Guthrie B., Makubate B., Hernandez-Santiago V., Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015; 13: 74. doi:10.1186/s12916-015-0322-7.
8. Boeker E.B., Ram K., Klopotoska J.E., de Boer M., Creus M.T., de Andrés A.L., Sakuma M., Morimoto T., Boermeester M.A., Dijkgraaf M.G.W. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 79(4): 548-57. doi: 10.1111/bcp.12504.

9. Население России: численность, динамика, статистика; 11.03.2018.
<http://www.statdata.ru/russia> Ссылка активна на 09.05.2019
10. Campins L., Serra-Prat M., Gózaló I., López D., Palomera E., Agustí C., Cabre M. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Family Practice* 2016; 34(1): 36–42. doi:10.1093/fampra/cmw073.
11. Mares-García E., Palazón-Bru A., Martínez-Martín Á., Folgado-de la Rosa D. M., Pereira-Expósito A., Gil-Guillén, V.F. Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population. *Current Medical Research and Opinion* 2017; 33(10): 1725–9. doi:10.1080/03007995.2017.1308921
12. Canadian Institute for Health Information. Prescribed drug spending in Canada, 2013: a focus on public drug programs. North York, ON: Canadian Institute for Health Information; 2015; 55 p. <https://secure.cihi.ca/estore/productFamily.htm?locale=en&pf=PFC2896> Ссылка активна на 09.05.2019.
13. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16(9): e228-34.
14. Batuwitage B.T., Kingham J.G., Morgan N.E., Bartlett R.L. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J.* 2007;83(975):66-8. doi: 10.1136/pgmj.2006.051151
15. Schepisi R., Fusco S., Sganga F., Falcone B., Vetrano D. L., Abbatecola A., Corica.F., Maggio M., Ruggiero C., Fabbietti P., Corsonello A., Onder G., Lattanzio F. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2015; 20(6), 665–670. doi:10.1007/s12603-015-0642-5.
16. Rane, P.P., Guha, S., Chatterjee, S., Aparasu, R.R. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2017; 13(2): 358–363. doi:10.1016/j.sapharm.2016.02.012.
17. Naunton M., Peterson G..M, Bleasel M.D. Overuse of proton pump inhibitors. *J. Clin Pharm Ther.* 2000; 25(5): 333–40.
18. Pilotto A., Franceschi M., Vitale .D, Zaninelli A., Di Mario F., Seripa D. Rengo F.; FIRI (Fondazione Italiana Ricerca sull'Invecchiamento); SOFIA Project Investigators. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(11): 2816–23. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02107.x.

19. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310(22): 2435–42. doi: 10.1001/jama.2013.280490.
20. Pillans P.I., Kubler P.A., Radford J.M., Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Med J Aust.* 2000; 172(1): 16–8.
21. FDA drug safety communication: Clostridium difficile–associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2013. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm> Ссылка активна на 09.05.2019.
22. Alhazzani W., Alshamsi F., Belley-Cote E., Heels-Ansdell D., Brignardello-Petersen R., Alquraini M., Perner A., Møller M.H., Krag M., Almenawer S., Rochweg B., Dionne J., Jaeschke R., Alshahrani M., Deane A., Perri D., Thebane L., Al-Omari A., Finfer S., Cook D., Guyatt G. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2017; 44(1): 1-11. doi: 10.1007/s00134-017-5005-8.
23. Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011; 48(4): 768–76. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.015.
24. Fohl A.L., Regal R.E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2011; 2(3): 17–26. doi: 10.4292/wjgpt.v2.i3.17.
25. Masclee G.M., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging.* 2014; 31(4): 263–82. doi: 10.1007/s40266-014-0166-4.
26. Shirayev T.P., Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation* 2018; 27(4) 443–450. Доступно по <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.020>. Ссылка активна на 09.05.2019.
27. Maggio M., Corsonello A., Ceda G.P., Cattabiani C., Lauretani F., Buttò V., Ferrucci L., Bandinelli S., Abbatecola A.M., Spazzafumo L., Lattanzio F. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(7): 518-23. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2851.
28. Xie Y., Bowe B., Li T., Xian H., Yan Y., Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7(6): e015735. Published 2017 Jul 4. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735.

29. Thompson W., Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm* 2013; 66(3): 201-2.
30. Farrell B., Pottie K., Thompson W., Boghossian T., Pizzola L., Rashid F.J., Rojas-Fernandez C., Walsh K., Welch V., Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors. *Canadian Family Physician* 2017; 63(5): 354-364.
31. Veterans' Medicines Advice and Therapeutics Education Services// Is your patient's proton pump inhibitor still needed? (August 2018) Доступно по <https://www.veteransmates.net.au/topic-52-therapeutic-brief>. Ссылка активна на 09.05.2019.
32. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста. *Лечебное дело* 2018; №4:7-17. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12060
33. Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Влияние ингибиторов протонной помпы на когнитивные функции и риск деменции. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (2): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180171
34. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 56–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194
35. Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста, *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(1):70-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017; 27 (4): 75-95.
37. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., Oshima T, Manabe N, Fujiwara Y, Nagahara A, Kawamura O, Iwakiri R, Ozawa S, Ashida K, Ohara S, Kashiwagi H, Adachi K, Higuchi K, Miwa H, Fujimoto K, Kusano M, Hoshihara Y, Kawano T, Haruma K, Hongo M, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for

gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51 (8):751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.

38. Sandhu D.S., Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver.* 2018; 12 (1): 7-16. doi: 10.5009/gnl16615.

39. Остроумова О.Д., Волкова Е.А., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Ткачева О.Н. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты: фокус на ингибиторы протонной помпы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019; №4. Принята в печать.

40. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA.* 2018;320(21):2221-2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>

41. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(2):235–242. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x.

42. Liberopoulos EN, Elisaf MS, Tselepis AD, Archimandritis F, Kiskinis D, Cokkinos D, Mikhailidis DP. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: Where we are now? *Platelets.* 2006;17(1):1-6. <https://doi.org/10.1080/09537100500237004>

43. Bayerdörffer E., Bigard M.A., Weiss W., Mearin F. Rodrigo L., Dominguez Muñoz J.E., Grundling H., Persson T., Svedberg L.E., Keeling N., Eklund S. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterology* 2016; 16(48): 1–1 doi: 10.1186/s12876-016-0448-x.2.

44. Bour B., Staub J.L., Chousterman M., Labayle F., Nalet B., Nouel O., Pariente A., Tocque E., Bonnot-Marlier S.O. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 21(7): 805–12. 10.1111/j.1365-2036.2005.02413.x.

45. Janssen W., Meier E., Gatz G., Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mild gastroesophageal reflux disease: once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 2005; 66(4): 345–63. doi: 10.1016/j.curtheres.2005.08.012.

46. Morgan D.G., O'Mahony M.F.J., O'Mahony W.F., Roy J., Camacho F., Dinniwell J., Horbay G.L., Husein-Bhabha F.A.; RAB-GRD-3002 Study Group. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007; 21(12): 820–6.
47. Pilotto A., Leandro G., Franceschi M. Ageing and Acid-Related Disease Study Group. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 17(11): 1399–406. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01593.x>
48. Van der Velden A.W., de Wit N.J., Quartero A.O., Grobbee D.E., Numans M.E. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion*. 2010; 81(1): 43–52. doi: 10.1159/000236025.
49. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006; 166(9): 965-71. doi: 10.1001/archinte.166.9.965.
50. Raghunath A.S., Hungin A.P., Mason J., Jackson W. Helicobacter pylori eradication in long-term proton pump inhibitor users in primary care: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(5): 585-92. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03234.x.