

Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность

Д.И. Трухан^{✉1}, С.Н. Филимонов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» Минобрнауки России, Новокузнецк, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются и в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений при долгосрочной антитромботической терапии и длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, где в том числе затрагивается вопрос о возможной ассоциации приема ИПП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, но при этом отмечается противоречивость этих данных. В информационных базах PubMed и Scopus мы провели поиск публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках обзора мы рассмотрели возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП. Анализ публикаций, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что кардиоваскулярный риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок и коморбидным/мультиморбидным пациентам.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, рабдомиолиз

Для цитирования: Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):55–60. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202532

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality. A review

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Sergej N. Filimonov^{2,3}

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for treating acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially. From gastroenterological practice, PPIs are being actively introduced into other specialties, in particular in cardiology and rheumatology, where they are used to protect the mucous membrane of the gastrointestinal tract and prevent gastrointestinal bleeding during long-term antithrombotic therapy and long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the relationship between PPIs and a number of diseases/conditions, including the question of a possible association of PPI use with an increased risk of cardiovascular complications, but note the inconsistency of these data. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to 12/01/2023. In this review, we examined the possible cardiovascular risk of long-term use of PPIs. Analysis of publications, despite a number of contradictions, allows us to conclude that the cardiovascular risk with long-term use of PPIs is real and must be taken into account when prescribing PPIs for a long period and to comorbid/multimorbid patients.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, side effects, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus, chronic kidney disease, rhabdomyolysis

For citation: Trukhan DI, Filimonov SN. Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):55–60. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202532

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Филимонов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, дир. ФГБУ НИИ КПГПЗ. E-mail: fsn42@mail.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Sergej N. Filimonov – D. Sci. (Med.), Prof., Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases. E-mail: fsn42@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6816-6064

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых и являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Росстата [3], общее число умерших по причине, связанной с болезнями системы кровообращения (коды I21–I51), составило 933 986 человек. В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (54,3%) и цереброваскулярные заболевания (29,8%).

Важными составляющими рациональной фармакотерапии являются лекарственная безопасность и мультиморбидность/коморбидность [4, 5]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [5, 6].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислото-зависимых заболеваний [7]. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [8]. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются и в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при долгосрочной антитромботической терапии и длительными применением нестероидных противовоспалительных препаратов.

Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [9]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [7], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, где в том числе затрагивается вопрос о возможной ассоциации приема ИПП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, но при этом отмечается противоречивость данных [10–12].

В информационных базах PubMed и Scopus мы провели поиск публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включивший источники до 01.12.2023. В рамках обзора рассмотрен возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП.

Кардиоваскулярный риск

Рост кардиоваскулярного риска при приеме ИПП может быть обусловлен рядом факторов: повышением уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме, снижающим выработку оксида азота (NO) в сосудах за счет конкурентного ингибирования фермента синтазы NO [13]; эндотелиальной дисфункцией, гипомагнемией и гипокальциемией, снижением уровня витаминов С и В₁₂ [14, 15]. Длительное применение ИПП связано с гипомагнемией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов [16].

В американском исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [17] у пациентов, принимавших ИПП, чаще в 1,24 раза отмечалась гипомагнемия (95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,44), в дальнейшем за 5 лет наблюдения произошло 684 случая ССЗ. У принимавших ИПП более высокий риск ССЗ (относительный риск – ОР 1,31, 95% ДИ 1,10–1,57), чем у тех, кто не принимал ИПП.

По данным китайского метаанализа (17 рандомизированных клинических исследований – РКИ – с общим уча-

стием 7540 человек) у пациентов, принимавших ИПП, риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 70% выше (ОР 1,70, 95% ДИ 1,13–2,56; $p=0,01$) [18]. Наиболее высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечен в подгруппе длительного лечения ИПП (ОР 2,33, 95% ДИ 1,33–4,08; $p=0,003$) и у принимавших омега-3 (ОР 3,17, 95% ДИ 1,43–7,03; $p=0,004$).

В другом китайском метаанализе (11 исследований) сравнивали терапию клопидогрел + ИПП (29 235 пациентов) и монотерапию клопидогрелом (55 494 пациента) [19]. У пациентов, принимавших ИПП, отмечен повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение шансов – ОШ 1,37, 95% ДИ 1,23–1,53; $p<0,00001$), инфаркта миокарда – ИМ (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,26–1,57; $p<0,00001$), реваскуляризации целевых сосудов (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,01–1,61; $p=0,04$) и развития тромбоза стента (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,13–1,70; $p=0,002$).

Еще в одном китайском метаанализе (15 РКИ, 50 366 пациентов) продемонстрировано [20], что у участников, не принимавших ИПП, значительно снижен риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), рецидива ИМ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,90), реваскуляризации целевого сосуда (ОР 0,77, 95% ДИ 0,63–0,93), тромбоза стента (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,92) и инсульта (ОР 0,72, 95% ДИ 0,67–0,76).

Инфаркт миокарда

Риск развития ИМ вследствие применения ИПП может быть связан с повышенным уровнем АДМА, блокирующего фермент диметиларгининдиметиламиногидролазу. NO-синтаза блокируется АДМА, что приводит к снижению продукции NO, усилению сокращения сосудов и снижению их расслабления [21].

В гнездовом исследовании «случай-контроль» [22] данные о 27 624 пациентах, принимавших ИПП, с последующим развитием острого ИМ (ОИМ) извлечены из Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования и сопоставлены по возрасту и полу с 27 624 пациентами из контрольной группы, принимавших ИПП, но без последующего ОИМ и развития ИБС. Показано, что длительное применение ИПП или прием высоких доз ИПП повышает риск впервые возникшего ОИМ у пациентов (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,45–1,69), у которых в анамнезе не было ИБС. Исследователи отметили, что повышает риск ОИМ весь спектр принимаемых ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол).

В британском исследовании «случай-контроль» [23] приняли участие 32 793 пациента, принимавших ИПП в возрасте от 25 до 65 лет в период с 1988 по 2017 г., у которых развился ОИМ, контрольную группу составил 127 291 пациент. У лиц, начавших лечение ИПП, наблюдался повышенный риск ИМ (скорректированное ОШ 2,8, 95% ДИ 2,6–3,0).

Инсульт

Использование ИПП повышает риск инсульта за счет повышения уровня АДМА в плазме и снижения уровня NO [24]. Исследователи из Южной Кореи провели многомерный регрессионный анализ Кокса, который показал связь длительного использования ИПП с развитием заболеваний мелких сосудов головного мозга и глубокой гипертензивности белого вещества, что может стать причиной развития инсульта или снижения когнитивных функций [25].

По данным датского общенационального ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие 214 998 человек [26], риск впервые возникшего ишемического инсульта – ИИ (ОР 1,13, 95% ДИ 1,08–1,19) и ИМ (ОР 1,31, 95% ДИ 1,23–1,39) повышен у пациентов, принимавших ИПП. Высокие дозы ИПП связаны с увеличением частоты ИИ (ОР 1,31, 95% ДИ 1,21–1,42) и ИМ (ОР 1,43,

95% ДИ 1,30–1,57). Длительный прием ИПП по сравнению с теми, кто их не принимал, на 29% (95% ДИ 5–59) повышал риск ИИ и на 36% (95% ДИ 7–73) риск ИМ в течение 6 мес. Применение H2-гистаминоблокаторов не было значимо связано с ИИ (ОР 1,02, 95% ДИ 0,84–1,24) или ИМ (ОР 1,15, 95% ДИ 0,92–1,43).

В тайваньском ретроспективном общенациональном когортном исследовании (198 148 курсов лечения ИПП и контрольные периоды без использования ИПП) обнаружено, что использование ИПП положительно связано с повышенным риском госпитализации по поводу ИИ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,14–1,620; $p=0,001$) [27]. В ходе гнездового анализа «случай-контроль» выявили 15 378 пациентов, госпитализированных по поводу ИИ, и сравнили с соответствующими контрольными группами ($n=15\ 378$). Выявлена связь между применением ИПП и повышенным цереброваскулярным риском, а скорректированные ОШ для применения ИПП составили 1,77 (95% ДИ 1,45–2,18; $p<0,001$) в течение 30 дней, 1,65 (95% ДИ 1,31–2,08; $p<0,001$) между 31 и 90-м днем и 1,28 (95% ДИ 1,03–1,59; $p=0,025$) между 91 и 180-м днем от начала терапии ИПП до начала первого ИИ.

Китайские ученые провели проспективный анализ данных участников из Британского биобанка ($n=492\ 479$). Анализ показал [28], что регулярное использование ИПП связано с увеличением риска инсульта на 16% по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27). Полученный результат аналогичен проведенному авторами метаанализу 9 РКИ (случай/участники 371/26 642, ОР 1,22, 95% ДИ 1,00–1,50).

Согласно китайскому метаанализу 14 обсервационных исследований [29] у пациентов, принимавших ИПП, наблюдался более высокий риск инсульта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,08–1,36), ИМ (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,14–1,32), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,69–1,98) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,40).

Вместе с тем ряд метаанализов и обзоров не выявили повышения кардиоваскулярного риска при приеме пациентами ИПП [30–34]. Однако отмечена тесная связь длительного приема ИПП с такими важными факторами сердечно-сосудистого риска, как сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП).

Сахарный диабет

В проспективном анализе, в который включено 204 689 участников, не страдающих СД, установлено, что риск развития СД 2-го типа повышается с увеличением продолжительности приема ИПП. Полностью скорректированные ОР составили 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19) для участников, которые использовали ИПП до 2 лет, и 1,26 (95% ДИ 1,18–1,35) для участников, которые использовали ИПП более 2 лет, по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП [35].

В роттердамском исследовании [36] в проспективную популяционную группу из 14 926 человек в возрасте 45 лет и старше включили в общей сложности 9531 человека, которые не имели СД 2-го типа на исходном уровне. Авторы установили, что текущее использование ИПП связано с повышенным риском возникновения СД (ОР 1,69, 95% ДИ 1,36–2,10). Эффект зависел от дозы: самый высокий риск (ОР 1,88, 95% ДИ 1,29–2,75) наблюдался у лиц, принимавших ИПП в высоких дозах.

Итальянские ученые провели исследование «случай-контроль» среди 777 420 пациентов, впервые получавших ИПП [37]. В общей сложности 50 535 человек с диагнозом СД сопоставили с равным количеством участников контрольной группы. По сравнению с пациентами, принимавшими ИПП менее 8 нед, у пациентов, которые принимали ИПП от 8 нед до 6 мес, от 6 мес до 2 лет и более 2 лет, наблюдались более высокие шансы развития СД – 19% (95% ДИ 15–24), 43% (95% ДИ 38–49) и 56% (95% ДИ 49–64) соответственно.

В метаанализ китайских ученых вошли 9 исследований с общим числом участников 867 185 человек [38]. Результаты показали, что применение ИПП увеличивает риск развития СД (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,05–1,43).

Хроническая болезнь почек

Большое число наблюдательных фармакоэпидемиологических исследований связывает терапию ИПП с развитием заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, ХБП de novo и терминальная стадия почечной недостаточности [8, 39]. Накопление ИПП или их метаболитов в интерстиции канальцев может вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к образованию воспалительного инфильтрата и острому интерстициальному нефриту, которые, в свою очередь, могут вызвать острое повреждение почек, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев. Все это может привести к ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности [16].

Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП, развитием ХБП и смертностью [40]. За восьмилетний период наблюдения ХБП развилась у 19 311 из 76 462 пациентов. Из тех, у кого развилась ХБП, 24,4% принимали ИПП. Проспективный логистический анализ данных «случай-контроль» показал более высокие шансы развития ХБП (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16) и смертности (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,67–1,84) среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП.

Длительное популяционное когортное исследование ARIC показало [41], что принимавшие ИПП имели больший риск развития ХБП. Использование ИПП связано с возникновением ХБП с поправкой на демографические, социально-экономические и клинические переменные (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,96). Прием ИПП 2 раза в день (скорректированный ОР 1,46, 95% ДИ 1,28–1,67) связан с более высоким риском, чем прием 1 раз в день (скорректированный ОР 1,15, 95% ДИ 1,09–1,21).

В американском исследовании [42] сформирована когорта пациентов из 144 032 человек (125 596 пациентов, принимавших ИПП, и 18 436 принимавших H2-гистаминоблокаторы) и установлено, что использование ИПП связано с повышенным риском развития ХБП (ОР 1,26, 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с принимавшими H2-гистаминоблокаторы.

В тайваньском популяционном когортном исследовании [43] использование ИПП связано с увеличением риска ХБП у пациентов с СД в 1,52 раза (95% ДИ 1,40–1,65). В ретроспективном когортном исследовании в США [44] у 84 600 пациентов в когорте ХБП (из них 14 514 принимали ИПП) отмечено, что уровень заболеваемости ХБП выше в группе, принимавшей ИПП, чем в группе, не принимавшей ИПП (соответственно 34,3 против 8,75 на 1000 человек-лет; $p<0,0001$).

В испанском ретроспективном когортном исследовании [45] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 мес приема ИПП (ОР 1,78, 95% ДИ 1,39–2,25), высокие дозы ИПП повышали риск возникновения ХБП (ОР 1,92, 95% ДИ 1,00–6,19). В бразильском ретроспективном исследовании [46] выявили связь между применением омега-3 жирных кислот и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34, 95% ДИ 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [47] проспективный анализ данных 462 421 участника Британского биобанка и зарегистрировали 7031 случай ХБП за средний период наблюдения 8,1 года. Пациенты, регулярно принимавшие ИПП, имели на 37% более высокий риск развития ХБП, чем те, кто не принимал их (ОР 1,37, 95% ДИ 1,28–1,47). Прямое сравнение показало, что у принимавших ИПП риск ХБП был на 19% выше, чем у принимавших H2-гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [48] тайваньских ученых (6 829 905 участников из 10 обсервационных исследований) показано, что использование ИППП значимо связано с повышенным риском ХБП (ОР 1,72, 95% ДИ 1,02–2,87; $p=0,03$).

Если вопрос о наличии этой связи находится в начале своего изучения, то связь ИППП с патологией почек не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [10–12].

В ходе поиска источников, освещающих побочные эффекты ИППП, мы нашли несколько клинических случаев, в которых сообщалось о развитии у лиц, принимавших ИППП, рабдомиолиза. Этот редкий побочный эффект отмечен при применении омега-3 [49–51], эзомепразола [52–54], пантопразола [55], рабепразола [56], лансопразола [57].

В описании активных веществ основных представителей класса ИППП в «Справочнике Видаль. Лекарственные препараты в России» рабдомиолиз не указан среди побочных эффектов. Известно, что рабдомиолиз – серьезная побочная реакция со статинов [58], однако в разделе «Лекарственное взаимодействие» не рассматривается вопрос взаимодействия ИППП со статинами.

В 2023 г. в нескольких публикациях проанализированы данные о связи между применением ИППП и развитием рабдомиолиза. Японские ученые провели анализ двух баз данных [59] – Medical Data Vision в Японии и Системы сообщений о нежелательных явлениях (FAERS) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Множественный логистический регрессионный анализ обеих баз данных показал значительную связь между использованием ИППП и повышенным риском рабдомиолиза (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,74–1,95; $p<0,01$). Использование H₂-гистаминоблокаторов не было значимо связано с повышенным риском рабдомиолиза.

Ученые из Саудовской Аравии также использовали базу данных FAERS [60] за 2013–2021 гг. В итоге авторами найдено 57 сообщений, связывающих ИППП с рабдомиолизом, из 3670 сообщений о других препаратах (включая нестатины). Связь рабдомиолиза и ИППП была значимой как в отчетах, включавших статины, так и в отчетах, не включавших статины, хотя и с различной степенью связи. ОШ составило 2,5 (95% ДИ 1,9–3,2) для ИППП в отчетах, не включавших статины, и 2,0 (95% ДИ 1,5–2,6) для ИППП в отчетах, включавших статины.

Китайские ученые в базе данных FAERS проанализировали 1899 сообщений с полными демографическими данными пациентов [57]. В случаях рабдомиолиза ИППП были в основном «сопутствующими» препаратами (>60%) и только в нескольких случаях – «основными подозреваемыми» (<15%).

Гастроэнтерологи из Университета Теннесси (США) [61] отмечают, что механизм, посредством которого ИППП могли быть связаны с рабдомиолизом, не ясен. Однако возможно взаимодействие с одновременно назначаемыми препаратами, такими как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Пациентам, которые выздоравливают от эпизода рабдомиолиза, связанного с ИППП, но у которых нет реальной потребности в лечении ИППП, повторное назначение ИППП нецелесообразно. Тем, у кого есть определенные показания к продолжению лечения ИППП, прием ИППП можно возобновить, но желательно не назначать их вместе со статинами.

Обсуждение

Четких определений длительной терапии ИППП нет. В клиническом контексте использование ИППП более 8 нед может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и более 4 нед у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [62].

В гастроэнтерологической практике эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (The American Gastroenterological Association – AGA, 2017) рекомендуют:

- 1) пациенты с ГЭРБ и кислотозависимыми осложнениями (например, эрозивным эзофагитом или пептической стриктурой) должны принимать ИППП для краткосрочного заживления, поддержания заживления и долгосрочного контроля симптомов;
- 2) пациенты с неосложненной ГЭРБ, которые реагируют на краткосрочные курсы терапии ИППП, должны впоследствии попытаться отменить или уменьшить их прием;
- 3) пациенты с пищеводом Барретта и эрозивным эзофагитом степени C/D должны принимать ИППП в течение длительного времени;
- 4) дозу ИППП при длительном лечении следует периодически пересматривать, чтобы можно было назначить наименьшую эффективную дозу ИППП для лечения ГЭРБ [63].

В 2022 г. опубликованы рекомендации экспертов AGA, посвященные вопросам отмены ИППП, в которых отмечается, что необходимо ограничить ненадлежащее использование ИППП (чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы ИППП без четких показаний и назначение препаратов не по назначению), ИППП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести, пациентам с четкими показаниями следует продолжать длительное применение ИППП под регулярным контролем побочных эффектов [64].

В настоящее время отношение к использованию ИППП для защиты слизистой оболочки ЖКТ и предупреждения ЖКК при долгосрочной антитромботической терапии в кардиологической практике неоднозначно [65]. В многоцентровом китайском исследовании [66] приняли участие 25 567 пациентов с острым коронарным синдромом, получивших двойную антитромбоцитарную терапию. ИППП назначены в течение 24 ч после поступления 63,9% ($n=16\,332$) из них. Пациенты, принимавшие ИППП, имели более высокую частоту ЖКК по сравнению с теми, кто не принимал ИППП (1,0% против 0,5%; $p<0,001$). В многопараметрическом регрессионном анализе Кокса раннее применение ИППП связано с повышением риска ЖКК на 58% (ОР 1,58, 95% ДИ 1,15–2,18; $p=0,005$). Дальнейшее сопоставление оценок предрасположенности ослабило связь, но все же показало, что у пациентов, принимавших ИППП, была более высокая частота ЖКК (0,8% против 0,6%; $p=0,04$).

В согласованном мнении экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» (2021 г.) отмечено, что к существенным недостаткам ИППП также относится их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приемом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИППП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами) и даже провоцировать развитие ЖКК из нижнего отдела ЖКТ [67]. В этой связи может быть целесообразно применение гастропротекторов с отличным от ИППП механизмом действия, например ребамипида (ребагита). Эту рекомендацию поддерживает и Консенсус экспертов по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [68], разработанный совместно Российским научным медицинским обществом терапевтов, Научным обществом гастроэнтерологов России, Национальным обществом профилактической кардиологии (2021 г.).

Заключение

Обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что кардиоваскулярный риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок и коморбидным/мультиморбидным пациентам.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155 [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
- Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Шевченко Г.Ю. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2023;17(16):60-7 [Trukhan DI, Davidov EL, Shevchenko GYu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-307
- Число умерших по причинам смерти в 2021 году. Росстат. Режим доступа: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Frosstat.gov.ru%2Fstorage%2Fmediabank%2Fdemo24-2_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Ссылка активна на 12.12.2023 [Chislo umershihik po prichinam smerti v 2021 godu. Rosstat. Available at: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Frosstat.gov.ru%2Fstorage%2Fmediabank%2Fdemo24-2_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Accessed: 12.12.2023 (in Russian)].
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;4:81-7 [Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;4:81-7 (in Russian)].
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020;2:29-39 [Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical Review for General Practice*. 2020;2:29-39 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2020.1.2.00015
- Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;2:10-8 [Trukhan DI, Konshu NV. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019;2:10-8 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4):497-507. DOI:10.1053/ajkd.2019.07.012
- Novotny N, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019;9:1142. DOI:10.3389/fneur.2018.01142
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(2):129-43. DOI:10.1111/apt.16407
- Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(2):219-25. DOI:10.1590/S0004-2803.202202000-40
- Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023;59(2):115-27. DOI:10.4068/cmj.2023.59.2.115
- Smith CA, Ebrahimpour A, Novikova L, et al. Esomeprazole covalently interacts with the cardiovascular enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase: Insights into the cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022;1866(8):130149. DOI:10.1016/j.bbagen.2022.130149
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(3):214-9. DOI:10.14797/mdcj-15-3-214
- Koyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021;76(1):13-21. DOI:10.1016/j.therap.2020.06.019
- Nochhaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):331-42. DOI:10.1093/ndt/gfw470
- Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):677-83. DOI:10.1097/MCG.0000000000001420
- Sun S, Cui Z, Zhou M, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2):e12926. DOI:10.1111/nmo.12926
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):3. DOI:10.1186/s12872-016-0453-6
- Pang J, Wu Q, Zhang Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100317. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.12.016
- Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology*. 2015;149(4):830-3. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.002
- Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ, et al. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(6):444-50. DOI:10.1007/s12012-021-09637-2
- Qian Y, Jick S. Proton-pump inhibitor use and myocardial infarction: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Epidemiology*. 2020;31(3):423-31. DOI:10.1097/EDE.0000000000001152
- Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013;128(8):845-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602
- Kang MK, Shin JH, Kim TJ, et al. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279257. DOI:10.1371/journal.pone.0279257
- Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018;283(3):268-81. DOI:10.1111/joim.12698
- Wang YF, Chen YT, Luo JC, et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1084-93. DOI:10.1038/ajg.2017.101
- Yang M, He Q, Gao F, et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med*. 2021;19(1):316. DOI:10.1186/s12916-021-02180-5
- Li S, Liu F, Chen C, et al. Real-world relationship between proton pump inhibitors and cerebro-cardiovascular outcomes independent of clopidogrel. *Int Heart J*. 2019;60(4):910-8. DOI:10.1536/ihj.18-584
- Farhat N, Fortin Y, Haddad N, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol*. 2019;49(3):215-61. DOI:10.1080/10408444.2019.1583167
- Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, et al. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008–2018). *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(8):1033-40. DOI:10.1111/apt.16565
- Shang YS, Zhong PY, Ma Y, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(1):1-12. DOI:10.1097/FJC.0000000000001284
- Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, et al. Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2022;106:80-9. DOI:10.1016/j.ejim.2022.09.021

34. Chui CSL, Cheung KS, Brown JP, et al. Proton pump inhibitors and myocardial infarction: an application of active comparators in a self-controlled case series. *Int J Epidemiol*. 2023;52(3):899-907. DOI:10.1093/ije/dyac196
35. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2021;70(6):1070-7. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322557
36. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2718-26. DOI:10.1111/bcp.15182
37. Ciardullo S, Rea F, Savaré L, et al. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(7):e2671-9. DOI:10.1210/clinem/dgac231
38. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes*. 2023;14(2):120-9. DOI:10.4239/wjdv14i2.120
39. Schiff H, Al-Nemem E, Lang SM. Proton-pump inhibitors and chronic kidney disease: hidden consequences of an inappropriate drug use? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020;31(2):312-9. DOI:10.4103/1319-2442.284005
40. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):112. DOI:10.1186/s12882-016-0325-4
41. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-46. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.7193
42. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int*. 2017;91(6):1482-94. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.021
43. Yang H, Juang SY, Liao KF. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:67-75. DOI:10.1016/j.diabres.2018.11.019
44. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2019;39(4):443-53. DOI:10.1002/phar.2235
45. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204231. DOI:10.1371/journal.pone.0204231
46. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB, et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229344. DOI:10.1371/journal.pone.0229344
47. Zhang XY, He QS, Jing Z, et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol*. 2022;13:949699. DOI:10.3389/fphar.2022.949699
48. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med*. 2023;12(6):2262. DOI:10.3390/jcm12062262
49. Nozaki M, Suzuki T, Hirano M. Rhabdomyolysis associated with omeprazole. *J Gastroenterol*. 2004;39(1):86. DOI:10.1007/s00535-003-1231-7
50. Bebar VS, King JA, McDonough M. Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium. *Am J Emerg Med*. 2008;26(4):519.e1-2. DOI:10.1016/j.ajem.2007.08.026
51. Tanaka K, Nakada TA, Abe R, et al. Omeprazole-associated rhabdomyolysis. *Crit Care*. 2014;18(4):462. DOI:10.1186/s13054-014-0462-8
52. Tröger U, Reiche I, Jepsen MS, et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive Care Med*. 2010;36(7):1278-9. DOI:10.1007/s00134-010-1854-0
53. Jeon DH, Kim Y, Kim MJ, et al. Rhabdomyolysis associated with single-dose intravenous esomeprazole administration: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4313. DOI:10.1097/MD.0000000000004313
54. Nishikawa J, Hosokawa A, Fuchino M, et al. Rhabdomyolysis associated with long-term treatment of esomeprazole. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2018;115(3):299-304 [Article in Japanese]. DOI:10.11405/nisshoshi.115.299
55. Ertekin YH, Yakar B, Ertekin H, et al. Diclofenac- and Pantoprazole-Induced Rhabdomyolysis: A Potential Drug Interaction. *Drug Saf Case Rep*. 2015;2(1):10. DOI:10.1007/s40800-015-0012-6
56. Brouillon S, Veyrac G, Armand C, et al. Rhabdomyolysis during treatment with rabeprazole (Pariel), a proton pump inhibitor combined with domperidone (Peridys). *Therapie*. 2002;57(6):597-600 [Article in French].
57. Sun Y, Zhang A, Zuo M, et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023. DOI:10.1111/jgh.16411
58. Montastruc JL. Rhabdomyolysis and statins: A pharmacovigilance comparative study between statins. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(8):2636-8. DOI:10.1111/bcp.15757
59. Mitsuboshi S, Hamano H, Kuniki Y, et al. Proton Pump Inhibitors and Rhabdomyolysis: Analysis of Two Different Cross-Sectional Databases. *Ann Pharmacother*. 2023;57(11):1255-63. DOI:10.1177/10600280231156270
60. Altabainawi AF, Alfaraj LA, Alharbi AA, et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Ther Adv Drug Saf*. 2023;14:20420986231154075. DOI:10.1177/20420986231154075
61. Duncan SJ, Howden CW. Proton Pump Inhibitors and Risk of Rhabdomyolysis. *Drug Saf*. 2017;40(1):61-4. DOI:10.1007/s40264-016-0473-2
62. Hastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000563. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000563
63. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-15. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.031
64. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-42. DOI:10.1053/j.gastro.2021.12.247
65. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? *Терапия*. 2022;4:134-40 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Safety of antithrombotic therapy in cardiological practice: how to protect tunica mucosa of gastrointestinal tract? *Therapy*. 2022;4:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.4.134-140
66. Zhou M, Zhang J, Liu J, et al; CCC-ACS Investigators. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(4):682-92. DOI:10.1016/j.mayocp.2021.11.037
67. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2847 [Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2847 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2847
68. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021;7(10):23-41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021;7(10):23-41 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.10.23-41

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024