



<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

# Проблема выбора ингибитора протонной помпы при полиморбидности

Д.С. Бордин<sup>1</sup>, А.А. Машарова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, dbordin@mail.ru

*У больных пожилого возраста нередко наблюдается сочетание нескольких хронических заболеваний, которые требуют длительного приема лекарственных средств. До 60% пациентов старше 60 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью страдают артериальной гипертензией, свыше 40% – ишемической болезнью сердца. Наиболее эффективным классом препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В статье обсуждаются вопросы безопасности применения ИПП и антиагрегантной терапии клопидогрелом. Показано, что наиболее безопасным ИПП у пациентов с полиморбидностью является пантопразол, так как имеет наименьший потенциал лекарственных взаимодействий.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, полиморбидность, пожилой возраст, ингибитор протонной помпы, пантопразол, клопидогрел

Повреждающее действие соляной кислоты на слизистые оболочки органов желудочно-кишечного тракта является общим звеном патогенеза большой группы заболеваний

различной этиологии, получивших название кислотозависимых. К кислотозависимым заболеваниям относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит,

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и гастропатия, обусловленная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатия). Поскольку важнейшую роль в патогенезе этих заболеваний играет кислотность желудочного сока, для их эффективного лечения требуется назначение препаратов, значительно снижающих кислотопродукцию. Наиболее выраженным антисекреторным действием характеризуются ингибиторы протонной помпы (ИПП), чем обусловлено их существенное преимущество перед препаратами других групп в лечении кислотозависимых заболеваний. После того как была доказана роль *Helicobacter pylori* как этиологического фактора гастрита и фактора рецидива язвенной болезни, основой лечения этих заболеваний стала эрадикация инфекции [1]. ИПП – обязательный компонент эрадикационных схем.

Соляную кислоту вырабатывают париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Ключевым ме-



ханизмом служит секреция ионов  $H^+$ , которую обеспечивает фермент  $H^+/K^+$ -АТФаза (протонная помпа). Протонная помпа осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных ионов  $H^+$  на внеклеточные ионы  $K^+$  против градиента концентрации, превышающего  $10^5$ . Транспорт ионов против столь высокого градиента концентрации происходит при значительных затратах энергии АТФ, которые и обеспечивает  $H^+/K^+$ -АТФаза [2].

Все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Лекарственные формы ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой. Они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением рН – в секреторных канальцах париетальных клеток. Здесь происходит превращение молекулы ИПП в химически активную форму (сульфенамид), который образует ковалентную связь с сульфгидрильными (SH) группами цистеинов  $H^+/K^+$ -АТФазы и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все ИПП имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов.

С момента внедрения ИПП в клиническую практику в конце 80-х гг. прошлого века их потребление в мире ежегодно возрастает. Так, проведенные в Великобритании популяционные исследования показали, что с 1991 по 1995 г. применение ИПП увеличилось в 10 раз [3], а с 2003 по 2007 г. – еще почти в 2 раза [4]. Возрастает и количество больных, нуждающихся

в длительном приеме ИПП. Наиболее часто длительная терапия ИПП назначается больным с ГЭРБ и НПВП-гастропатией.

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (эрозии, язвы и их осложнения) – кровотечения, перфорации) [5]. Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии наиболее эффективны ИПП, которые назначаются на весь период приема НПВП. Согласно результатам международных многоцентровых исследований, эффективность ИПП, особенно при невозможности отмены НПВП, существенно выше таковой при использовании  $H_2$ -блокаторов рецепторов гистамина и синтетических простагландинов (мизопростол). У больных, получающих НПВП, прием ИПП в обычных дозах в течение 8 недель позволяет достичь заживления эрозивно-язвенных поражений желудка в 83–97% случаев, двенадцатиперстной кишки – в 93% [6]. Назначение ИПП обязательно больным, имеющим показания для лечения НПВП и факторы риска развития НПВП-гастропатии. Важнейшими факторами риска считаются возраст старше 60 лет, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение относительно более токсичных НПВП, высоких доз НПВП, двух и более НПВП, сочетанное применение антикоагулянтов и/или глюкокортикостероидов и др. [7].

ГЭРБ – состояние, возникающее, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Заболевание проявляется широким спектром пищеводных (прежде всего изжога и регургитация) и внепищеводных (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.) симптомов. К осложнениям ГЭРБ относятся рефлюкс-эзофа-

гит, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [8]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России – 11,3–14,3% [9]. В странах Западной Европы она колеблется от 10% (Испания, Великобритания) до 17% (Швеция), в США – от 13 до 29% [10].

Лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на снижении кислотопродукции, что создает условия для прекращения симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода. Метаанализ клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению изжоги, показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты (относительный риск (ОР) сохранения изжоги при назначении прокинетиков составил 0,86, блокаторов  $H_2$ -рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37) [11]. Показано, что прием ИПП в течение 4 недель обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [12]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [13]. Продолжительность лечения ИПП определяется формой заболевания. Но даже при эндоскопически негативной ГЭРБ длительность лечения должна составлять не менее 4–8 недель, а при эрозивно-язвенной форме и пищеводе Барретта больные нередко вынуждены принимать ИПП годами.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ в популяции увеличивается с возрастом. Так, по данным многоцентрового исследования МЭГРЕ, в России у респондентов в возрасте до 44 лет ГЭРБ выявляется в 10,8% случаев, после 60 лет – в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность заболевания достигает 24% [9].

У больных пожилого возраста, как правило, наблюдается сочетание нескольких хронических заболеваний – полиморбидность [14]. На развитие сопутствующих заболеваний могут оказывать влияние такие факторы, как хро-



ническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность [15, 16]. У пожилых пациентов, находящихся на лечении в гастроэнтерологических отделениях, диагностируют от 5 до 8 нозологических форм одновременно. Чаще всего заболеваниям органов пищеварения сопутствуют ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония и дисциркуляторная энцефалопатия [17].

При лечении сопутствующего заболевания у больного ГЭРБ следует учитывать, что ряд препаратов снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, антагонисты кальция, м-холиномиметики, антихолинергические средства, бензодиазепины, эстрогены и др.) или оказывают прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода (например, глюкокортикостероиды и НПВП) [18–20]. У больных

пожилого возраста прием медикаментов, вызывающих гастроэзофагеальный рефлюкс, может способствовать повышению риска развития аденокарциномы пищевода [21, 22].

Признаки ГЭРБ у лиц пожилого возраста нередко появляются через 6–24 месяца после назначения препаратов для лечения ИБС [23]. При этом рефлюксная болезнь может способствовать развитию ишемии миокарда [24], что замыкает порочный круг патогенеза ИБС. Его механизм можно представить следующим образом: гастроэзофагеальный рефлюкс, вызывая дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами, приводит к патологическому эзофагокардиальному рефлексу и уменьшению перфузии миокарда [25].

Риск развития ГЭРБ при наличии сопутствующих тяжелых заболеваний (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, заболевания опорно-двигательного аппарата) может быть

также связан с ограничением подвижности пациентов, что вызывает комплексные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Так, на основании данных популяционного исследования С. Jansson и соавт. выявили связь риска развития ГЭРБ с перенесенным инфарктом миокарда (ОР 1,7; 95% ДИ (доверительный интервал) 1,4–2,1), стенокардией (ОР 2,5; 95% ДИ 2,1–2,9) и инсультом (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,1), но не с сахарным диабетом [26].

В диссертационной работе А.А. Машаровой отмечена прямая корреляционная связь между возрастом и числом сопутствующих болезней у лиц старше 60 лет и обратная корреляция – в возрастных группах 20–44 и 45–59 лет (табл. 1). ГЭРБ как мононозология была выявлена у 95 (36,7%) из 259 больных моложе 60 лет и лишь у 1 (0,5%) больного старше 60 лет ( $p < 0,0001$ ). При этом 3 и более сопутствующих заболеваний чаще встречались у больных старше 60 лет по сравнению с пациентами моложе 60 лет, у 51,4 и 14,3% пациентов соответственно ( $p < 0,0001$ ) [27].

При изучении влияния полиморбидности на выраженность изменений пищевода (стадию ГЭРБ) была выявлена прямая корреляция между количеством сопутствующих заболеваний и стадией ГЭРБ у больных старше 60 лет. Напротив, у лиц в возрасте до 60 лет такой связи не установлено (табл. 2).

У 59,3% пожилых пациентов с ГЭРБ сопутствующим заболеванием была артериальная гипертония, у 41,1% – ИБС [27]. Следовательно, значительное количество пожилых больных с ГЭРБ нуждаются в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. В связи с тем что лечение ИПП у таких пациентов должно быть длительным, большое внимание необходимо уделять проблеме безопасности терапии [28, 29], в частности такому аспекту, как возможное изменение эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП [30]. Известно, что

Таблица 1. Количество сопутствующих заболеваний у больных ГЭРБ разных возрастных групп [27]

Количество сопутствующих заболеваний	Возрастные группы, годы							
	20–44 (n = 112)		45–59 (n = 147)		60–74 (n = 200)		75–89 (n = 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	59	52,7	36	24,5	1	0,5	0	–
1	36	32,1	35	23,8	46	23	8	19,5
2	12	10,7	44	29,9	53	26,5	9	21,95
3	5	4,5	22	14,96	48	24	12	29,3
4	0	–	7	4,8	28	14	9	21,95
5 и более	0	–	3	2,04	24	12	3	7,3
r	-0,541		-0,337		0,324		0,318	
p	0,021		0,045		0,049		0,051	

Таблица 2. Взаимосвязь наличия полиморбидности и стадии ГЭРБ в разных возрастных группах [27]

Возраст больных, годы	Корреляционная связь	
	r	p
20–44	0,231	0,245
45–59	0,312	0,078
60–74	0,324	0,031
75 и старше	0,365	0,024



метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, лежащее в основе лекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию препаратов на CYP2C19, поскольку этот изофермент участвует в метаболизме значительного количества лекарственных средств. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразол и, частично, лансопразол изменяют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепамы, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина [31] и клопидогрела [32]. Среди ИПП самую низкую аффинность к системе цитохрома P450 имеет пантопразол (Контролок®). Данная система задействуется лишь для инициального метаболизма препарата, дальнейшая биотрансформация его метаболитов происходит под воздействием сульфаттрансферазы цитозоля. Этим объясняется меньший потенциал лекарственных взаимодействий пантопразола по сравнению с другими ИПП [33]. Таким образом, использование пантопразола (Контролок®) предпочтительно для лечения больных, получающих несколько лекарственных препаратов [5].

Последние годы активно исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогрела – антиагреганта, широко применяемого при лечении больных ИБС [34]. Лечение клопидогрелом сопряжено с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений [35], который существенно уменьшается при приеме ИПП [36].

Р.М. Но и соавт. представили данные ретроспективного когортного исследования, свидетельствующие о том, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относится инфаркт

миокарда, в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть [37]. Причина – в лекарственном взаимодействии этих препаратов: клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450 (в основном CYP2C19), соответственно, прием ИПП, метаболизируемых цитохромом P450, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела.

D.N. Juurlink и соавт. проанализировали истории болезни пациентов, получавших ИПП, госпитализированных по поводу ОИМ, которым после выписки из стационара был назначен клопидогрел. Всего было проанализировано 734 истории болезни пациентов, умерших в течение года после выписки из стационара или повторно госпитализированных с ОИМ в течение 90 дней после выписки. В качестве контроля использовались данные 2057 больных, сопоставимых по возрасту и степени сердечно-сосудистого риска. Было выявлено повышение риска повторного ОИМ на 40% у больных, принимавших комбинацию клопидогрела и ИПП, за исключением пантопразола. Авторы рекомендовали до появления новых данных по возможности ограничить назначение сопутствующей терапии клопидогрелом и ИПП, кроме пантопразола [38].

Полученные в ходе этого исследования результаты согласовывались с данными исследований *ex vivo*, многие из которых показали снижение антиагрегантного эффекта клопидогрела на фоне приема ИПП, особенно омепразола [39–41]. Кроме того, были идентифицированы варианты генетического полиморфизма, способные повлиять на эффективность клопидогрела и, по крайней мере теоретически, увеличить вероятность развития лекарственных взаимодействий при участии ферментной системы цитохрома P450 [42, 43].

На основании этих и других данных Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) 17 ноября 2009 г. опубликовало информационное письмо, в котором содержалось предупреждение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме омепразола, а использование такой комбинации признавалось нежелательным [44]. В марте 2010 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) распространило официальное заявление о наличии отрицательного эффекта на фоне совместного приема клопидогрела с омепразолом и эзомепразолом и признало совместное применение этих препаратов нежелательным [45]. 27 октября 2010 г. FDA подтвердило, что комбинация клопидогрела и омепразола является нежелательной, при этом уточнив: данное предупреждение касается только омепразола, а не всего класса ИПП. Больным, получающим клопидогрел, рекомендовано рассматривать пантопразол (Контролок®) в качестве препарата выбора [46].

Отметим, что в некоторых исследованиях не было выявлено наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПП [47–50]. Таким образом, имеющиеся данные противоречивы.

При определении тактики ведения больных, которым требуется лечение клопидогрелом и ИПП, следует прежде всего исходить из безопасности лечения и учитывать рекомендации FDA и EMA. Как показывают накопленные к настоящему времени сведения, благодаря особенностям метаболизма при участии ферментной системы цитохрома P450 именно пантопразол характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении лекарственных взаимодействий. Таким образом, среди ИПП пантопразол (Контролок®) представляется препаратом выбора у пациентов с сопутствующими заболеваниями. ☺



## Литература

1. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.
2. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // *РМЖ*. 2010. № 28. С. 1749–1753.
3. *Bashford J.N., Norwood J., Chapman S.R.* Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7156. P. 452–456.
4. *Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M. et al.* Use of aspirin and proton pump inhibitors in a 10 million patient database // *Gut*. 2008. Vol. 57. Suppl. 2. P. A14.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 5. С. 113–118.
6. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // *Болезни органов пищеварения*. 2001. № 1. С. 3–6.
7. *Hawkey C.J., Lanas A.I.; Sardinia NSAID meeting.* Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement // *Am. J. Med*. 2001. Vol. 110. № 1A. P. 79S–100S.
8. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
9. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕФлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 84. № 1. С. 45–50.
10. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 5. P. 710–717.
11. *Van Pinxteren B., Sigterman K.E., Bonis P.A. et al.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010. № 11. CD002095.
12. *Holtmann G., Adam B., Liebrechts T.* Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease – lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004. Vol. 20. Suppl. 8. P. 24–27.
13. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N.* WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010. № 2. CD003245.
14. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Коморбидность // *Лечащий врач*. 2013. № 6. С. 66–68.
15. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat. Med*. 1995. Vol. 14. № 8. P. 721–733.
16. *Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A.* Comorbidity or multimorbidity // *Eur. J. Gen. Pract*. 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.
17. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. 208 с.
18. *Арутюнов А.Г., Бурков С.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 1. С. 31–38.
19. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. 88 с.
20. *Bigard M.A., Pelletier A.L.* Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2004. Vol. 28. Spec. № 3. P. C58–C61.
21. *Vaughan T.L., Farrow D.C., Hansten P.D. et al.* Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1998. Vol. 7. № 9. P. 749–756.
22. *Lagergren J., Bergström R., Adami H.O., Nyren O.* Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma // *Ann. Intern. Med*. 2000. Vol. 133. № 3. P. 165–175.
23. *Старченко В.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц пожилого возраста: клинко-эндоскопические, функциональные и морфологические критерии // *Клинко-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы Пятой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием / под ред. проф. В.В. Цуканова. Красноярск, 2005. С. 23–24.*
24. *Dobrzycki S., Skrodzka D., Musial W.J. et al.* Relationship between gastroesophageal reflux disease and myocardial ischemia. Effect of reflux on temporary activity of autonomic nervous system // *Rocz. Akad. Med. Bialymst*. 2004. Vol. 49. P. 93–97.
25. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Петухов А.Б., Вьючнова Е.С.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса: учеб.-метод. пособие. М.: ВУНМЦ, 1998. 39 с.
26. *Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A. et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 27. № 1. P. 58–65.
27. *Машарова А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 185 с.
28. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.* Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 3–8.
29. *Бордин Д.С.* Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 53–58.



30. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 1. С. 26–32.
31. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. 2006. Vol. 29. № 9. P. 769–784.
32. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 7. P. 1266–1274.
33. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // Drugs. 2003. Vol. 63. № 1. P. 101–133.
34. IMS Health // www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top\_Line\_Data/Global\_Top\_15\_Products.pdf.
35. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 11. P. 2890–2907.
36. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 3. P. 287–289.
37. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // JAMA. 2009. Vol. 301. № 9. P. 937–944.
38. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // CMAJ. 2009. Vol. 180. № 7. P. 713–718.
39. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 3. P. 256–260.
40. Sibbing D., Morath T., Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel // Thromb. Haemost. 2009. Vol. 101. № 4. P. 714–719.
41. Small D.S., Farid N.A., Payne C.D. et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel // J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 4. P. 475–484.
42. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 4. P. 363–375.
43. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // JAMA. 2009. Vol. 302. № 8. P. 849–857.
44. U.S. Food and Drug Administration // www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm.
45. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors: CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines // www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Public\_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
46. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm.
47. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9694. P. 989–997.
48. Depta J.P., Bhatt D.L. Omeprazole and clopidogrel: should clinicians be worried? // Cleve Clin. J. Med. 2010. Vol. 77. № 2. P. 113–116.
49. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 20. P. 1909–1917.
50. Garcia Rodriguez L.A., Johansson S., Cea Soriano L. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors after a serious acute coronary event: Risk of coronary events and peptic ulcer bleeding // Thromb. Haemost. 2013. Vol. 110. № 4. [Epub ahead of print].

кардиология и ангиология

### Appropriate choice of proton pump inhibitor in multimorbid patients

D.S. Bordin<sup>1</sup>, A.A. Masharova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

<sup>2</sup> State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, dbordin@mail.ru

*Chronic multimorbidity requiring long-term therapy is common in elderly patients. Among gastroesophageal reflux disease (GERD) patients aged >60 years old, prevalence of hypertension and ischemic heart disease is up to 60% and more than 40%, respectively. Proton pump inhibitors (PPI) are the most effective agents for the treatment of acid-related disorders. The article addresses safety issues during the treatment with PPI and platelet antiaggregant clopidogrel. Pantoprazole have demonstrated the best safety in multimorbid patients due to the lowest drug interaction potential.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, hypertension, ischemic heart disease, multimorbidity, elderly patients, proton pump inhibitor, pantoprazole, clopidogrel