

М.Ф. ОСИПЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.И. СКАЛИНСКАЯ<sup>1</sup>, Н.Б. ВОЛОШИНА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.В. СОЛОВЬЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

# ВЫБОР ИНГИБИТОРА ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В УСЛОВИЯХ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

Под полиморбидностью понимают наличие нескольких патологических состояний у одного пациента. Известно, сочетание 2–5-болезней меняет классическую клиническую картину каждой патологии, чаще всего утяжеляет течение и увеличивает количество осложнений. Полиморбидность пациента диктует необходимость индивидуального подбора терапевтических схем лечения, учитывая еще и межлекарственные взаимодействия.

## Ключевые слова:

полиморбидность

НПВП-гастропатия

ингибиторы протонной помпы

пантопразол

Согласно результатам исследования, выполненного в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, при обследовании более 9 тыс. женщин выявлено, что с возрастом увеличивается не только количество заболеваний в расчете на одну женщину, но и количество женщин с 3-мя и более патологиями [42]. Так, в возрасте от 20–39 лет количество пациенток с 3-мя и более заболеваниями составило 6,6%, в возрасте 40–59 лет – 12%, в возрасте 60–74 года – 33,3% ( $p < 0,05$ ). По данным авторов этого исследования, наиболее часто совместно присутствуют артериальная гипертензия, остеохондроз, остеоартрит, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет.

Нередко побочные эффекты препаратов, а также межлекарственные взаимодействия могут стать источником нового патологического состояния и даже формировать порочный круг. Данная ситуация обуславливает необходимость поиска оптимальных терапевтических схем с минимальными лекарственными взаимодействиями.

Рассмотрим пример принятия решения в отношении выбора терапевтической схемы в конкретном клиническом случае в динамике течения патологии.

В ноябре 2014 г. пациентка С. 65 лет обратилась на приеме к гастроэнтерологу с жалобами на диспепсию и появление «темного стула», что связывает с приемом диклофенака по поводу торако- и люмбалгий, деформирующего остеоартрита коленных суставов.

Патологии со стороны пищеварительной системы ранее не отмечала. Пациентка курит. Страдает ожирением (ИМТ 34,3 кг/м<sup>2</sup>).

В анамнезе у больной артериальная гипертензия 2-й степени, 2-й стадии, риск 4, ишемическая болезнь сердца

ФК 1–2. По поводу этих заболеваний получает гипотензивную терапию (иАПФ), антиангинальные препараты по требованию (нитраты), антитромбоцитарную терапию (аспирин 80 мг/сут), статины.

Страдает депрессией, в связи с чем принимает ингибиторы обратного захвата серотонина. У пациентки миома тела матки, фиброзная мастопатия. В анамнезе оперативное лечение по поводу грыжи дисков L3-L4.

У кровных родственников встречаются случаи сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС у отца), случаи дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

При обращении за помощью при проведении фиброгастродуоденоскопии были выявлены эрозии антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки с признаками остановившегося кровотечения. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* положительный.

Пациентке был сформулирован **диагноз** следующим образом:

*«Эрозивный гастрит и дуоденит, НПВП-индуцированные, осложненные кровотечением (от ноября 2014 г.), впервые выявленные. Нр +. Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов ЖКТ.»*

*Сопутствующая патология: ИБС, стенокардия напряжения ФК 1–2. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, высокий сосудистый риск 4.*

*Остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, оперативное лечение грыжи дисков L3-L4. Остеоартрит коленных суставов. Ожирение 2-й степени. Депрессивный синдром».*

**Первым шагом** при ведении конкретного больного должно быть определение уровня риска неблагоприятного развития или возникновения осложнений заболевания. Так, применение рискометров в отношении оценки развития серьезных кардиоваскулярных событий с учетом имеющихся факторов риска (возраст, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение) позволило оценить риск как высокий (вероятность развития тяжелых кардиоваскулярных проявлений в ближайшие 10 лет 20–30%), что нашло отражение в диагнозе.

Одним из доказанных средств вторичной профилактики кардиоваскулярных событий является назначение антиагрегантной терапии – ацетилсалициловой кислоты (АСК), а также прием гипотензивных препаратов, статинов наряду с коррекцией образа жизни.

Действие АСК и НПВП реализуется благодаря ингибированию циклооксигеназы (ЦОГ). АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах, которые не обладают способностью ресинтезировать этот фермент de novo, вследствие чего продукция тромбоксана А2 становится невозможной в течение всего времени их циркуляции в кровеносном русле (около 10 суток).

Однако АСК редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями гемостаза, например гемофилией [29]. Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с приемом АСК, является НПВП-гастропатия, наблюдающаяся у 25% больных и в 5–10% случаев являющаяся причиной отмены препарата [22]. Более опасной формой НПВП-гастропатии при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение. При приеме низких доз АСК частота подобных осложнений составляет 2–3% [32]. По данным Lanos A. и соавт. (2011), выполнивших метаанализ исследований с применением малых доз АСК, в 1,54 раза возрастал риск любых кровотечений (OR 1,54; 95%CI 1,34–1,74), в 1,55 раза – риск клинически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (OR 1,55; 95%CI 1,27–1,9), риск фатальных кровотечений достоверно не менялся [22].

При острых состояниях, сопровождаемых серьезными кровотечениями из ЖКТ, представляется обоснованным перерыв на короткое время – до остановки кровотечения – антитромбоцитарной терапии. Несмотря на отсутствие единых рекомендаций о сроках и длительности отмены АСК, терапия в основном возобновляется через 3–7 дней после отсутствия клиники повторных кровотечений [1].

Факторами риска, повышающими вероятность кровотечений из ЖКТ, являются: возраст – старше 60–65 лет; патология верхних отделов ЖКТ в анамнезе, включая язвенную болезнь, кровотечения, симптомы диспепсии/изжоги; комбинированное назначение различных НПВП, включая АСК, и других препаратов: антикоагулянтов, кортикостероидов, ингибиторов обратного захвата серотонина, а также наличие хеликобактерной инфекции (*H. pylori*), высокие дозы НПВП и комбинации НПВП [4, 8, 24, 33].

В некоторых рекомендациях к факторам риска отнесены также ревматоидный артрит, кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, сердечная недостаточность и курение [8, 24].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

По результатам исследований Figueiras A. с соавт., одним из маркеров, указывающим на повышенный риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме НПВП,

в т. ч. АСК, является наличие гена CYP2C9\*3 цитохрома P450, что увеличивает риск кровотечений почти в 17 раз (OR 16,92; 95% CI 4,96–57,59) для его носителей [13].

Наличие у нашей пациентки таких факторов, как возраст (старше 65 лет), осложненный анамнез по кровотечениям из ЖКТ (2014 г.), наличие хеликобактерной инфекции, прием ингибиторов обратного захвата серотонина, позволило отнести ее в группу высокого риска развития гастропатий, что также было отражено в диагнозе. Сложным представлялась и возможность полной отмены НПВП, поскольку вертебральный и суставной болевой синдром значимо снижал качество жизни и ограничивал физическую активность пациентки, что, в свою очередь, ограничивает возможность коррекции гиподинамии.

**Ко второму шагу** терапевтической стратегии относится попытка модифицировать факторы риска.

Необходимо настоятельно рекомендовать пациентке избегать приема НПВП внутрь для купирования болей в позвоночнике и суставах, прибегая к помощи местнодействующих невсасывающихся препаратов (мази, гели, кремы). При острой необходимости целесообразно применять парацетамол, практически лишенный отрицательного влияния на слизистую оболочку ЖКТ, и рассмотреть возможность применения препаратов из группы хондропротекторов. В случае если пациентке все же требуется регулярный прием НПВП, то следует обратить внимание на высокоселективные ингибиторы ЦОГ2 (например, группу коксибов): прием возможен непродолжительным курсом и в сочетании с ИПП. Однако необходимо учитывать повышенный риск кардиоваскулярных осложнений при длительном приеме селективных в отношении ЦОГ НПВП. Так, относительный риск кардиологической патологии составил 1,21 (95% CI 1,0–1,48) для лиц, принимавших НПВП более 1 года, для нефатального острого инфаркта миокарда – 1,34 (95% CI 1,06–1,70) [23]. Уменьшать негативный кардиоваскулярный эффект от селективных НПВП будет назначение АСК.

***Нередко побочные эффекты препаратов, а также межлекарственные взаимодействия могут стать источником нового патологического состояния и даже формировать порочный круг. Данная ситуация обуславливает необходимость поиска оптимальных терапевтических схем с минимальными лекарственными взаимодействиями***

Активно осваиваются новые препараты в терапии суставной и вертебральной боли, минимизирующие гастроинтестинальные осложнения: NO-ассоциированные НПВП (оксид азота НПВП) обладают гастропротективным эффектом, усиливая кровоток, продукцию слизи и выделение бикарбонатов в слизистой желудка, и уменьшают выраженность нейтрофильной адгезии к эпителию слизистой; амтолметин гуацил обладает комплексом гастропротективных свойств, в т. ч. увеличивает содержание NO

в слизистой оболочке; изомерные формы НПВП (право-вращающий изомер ибупрофена) обладают меньшей гастротоксичностью из-за укорочения времени элиминации из крови; комбинированные препараты, содержащие НПВП и гастропротектор, – синтетический аналог простагландина мизопростол; ингибиторы липооксигеназы-2, демонстрирующие антитромботический и антиагрегационный эффект с минимальными побочными эффектами со стороны ЖКТ.

Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1в согласно Маастрихтскому соглашению IV). Частота язвенных кровотечений снижается после эрадикации *Нр*-инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии (уровень рекомендации В, уровень доказанности 2в) [30]. Аналогичны подходы в рекомендациях американских кардиологической и гастроэнтерологической ассоциаций, Европейской гастроэнтерологической ассоциации.

Пациентке была назначена эрадикационная трехкомпонентная терапия с применением ИПП (Эманера 20 мг) 2 раза в день в стандартной дозировке, кларитромицина (Фромилид) 500 мг 2 раза (с учетом низкой резистентности *Нр* в Сибири) и амоксициллина 1 000 мг 2 раза в течение 14 дней [30, 43].

После антихеликобактерной терапии пациентке были назначены ИПП длительно. Такая комбинация (АСК + ИПП), по данным F.K. Chan, уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ в сравнении с монотерапией клопидогрелом, при одинаковой частоте кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Все многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/аспирин-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе (рис.) [1, 4, 8, 24, 33].

#### Следующий, третий шаг – выбор ИПП

Выбор нами препарата определялся масштабностью проведенных международных исследований (более 7 300 пациентов; клинические исследования PLUTO, VENUS, NASA1, NASA2, SPACE1, SPACE2, ASTERIX, OBERON), показавших эффективность эзомерепразола в отношении как лечения, так и профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ [16, 34, 37].

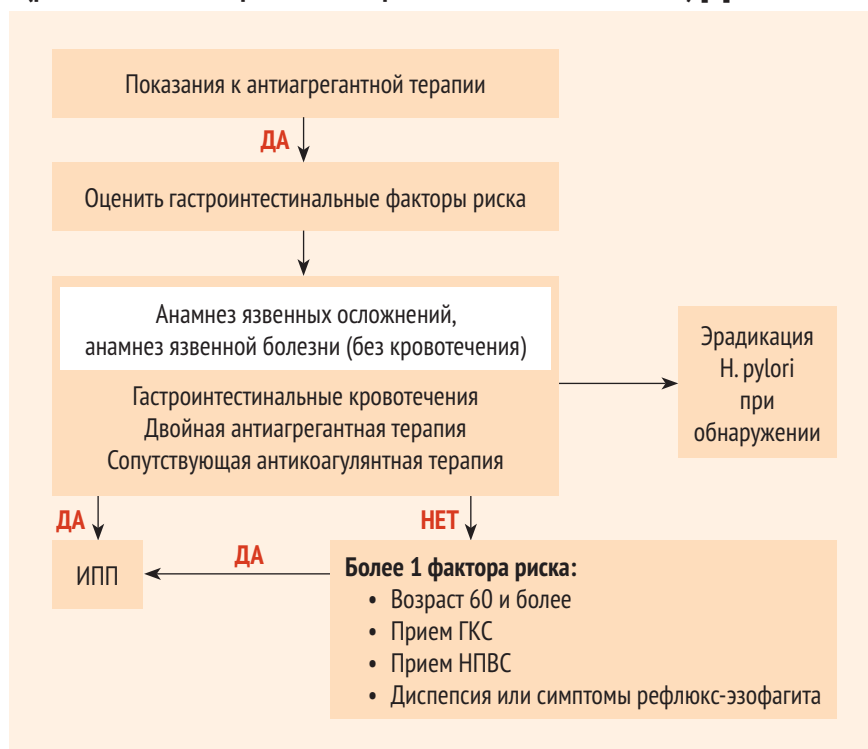
Так, в крупном международном многоцентровом (240 центров) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (OBERON, 2011 г.)

с применением эзомерепразола для предупреждения язвообразования у пациентов с повышенным риском, принимающих низкие дозы АСК (75–325 мг/сут), участвовало 2 688 пациентов. Установлено, что однократный прием эзомерепразола в дозах и 20, и 40 мг уменьшает риск язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе высокого риска на фоне приема АСК в кардиологических дозах практически одинаково.

Таким образом, рекомендации по терапии для больной выглядели следующим образом:

1. Возобновить прием аспирина 325 мг/сут и эзомерепразола (Эманера) 40 мг 1 р/сут за 30 мин до еды (за 30 мин до завтрака).
  2. Устранить возможные дополнительные факторы риска гастроинтестинальных осложнений на фоне приема кардиологических доз ацетилсалициловой кислоты:
    - а. Эрадикационная терапия в течение 14 дней:
      - ИПП (Эманера) 20 мг 2 раза в день за 30 мин до завтрака и ужина.
      - Амоксициллин 1 000 мг 2 р/сут.
      - Кларитромицин (Фромилид) 500 мг 2 р/сут.
- Возможно с добавлением висмута трикалия дицитрата 240 мг 2 р/сут
- б. Прекращение курения.
  - в. Коррекция массы тела, активный образ жизни.
  - г. Замена ингибитора обратного захвата серотонина на другие препараты, корректирующие депрессивный синдром.
  - д. Избегать приема НПВП, при необходимости отдавать предпочтение местным формам или парацетамолу.

**Рисунок. Алгоритм минимизации желудочно-кишечного кровотечения (рекомендации Американской кардиологической ассоциации) [1]**



3. Регулярный прием рекомендованных гипотензивных препаратов, статинов.
4. Осуществить неинвазивный контроль эффективности эрадикации.

**Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1b согласно Маастрихтскому соглашению IV). Частота язвенных кровотечений снижается после эрадикации H<sub>2</sub>-инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии**

В ноябре 2015 г. в связи с прогрессированием стенокардии пациентке С. было выполнено стентирование коронарных артерий, после чего больной была назначена двойная антитромбоцитарная терапия: комбинации АСК 325 мг/сут с клопидогрелом 75 мг/сут.

Подобная сочетанная терапия на протяжении одного года и более обычно рекомендуется всем больным после проведения транслюминальной коронарной ангиопластики с имплантацией стента, содержащего лекарственное покрытие [27]. Данные ряда клинических исследований – CURE [38], MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) [3], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) – доказывают возможность достоверного увеличения риска развития гастроинтестинальных осложнений в случае применения такой комбинации по сравнению с монотерапией только одним из них [2].

Возможно, у пациентов с высоким риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ может быть более безопасным использование непокрытых стентов, т. к. в этом случае применение двойной антиагрегантной терапии может быть значительно менее продолжительным. Итак, диагноз пациентки в 2015 г. после оперативного лечения сформулирован следующим образом:

«Основное заболевание: ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения, состояние после стентирования коронарных артерий (ноябрь 2015 г.).

Гипертоническая болезнь 2-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, высокий сосудистый риск 4.

Сопутствующая патология: Эрозивный гастрит и дуоденит, НПВП-индуцированные, осложненные кровотечением (от ноября 2014 г.). Нр – позитивный, эрадикация 2014 г. (эффективность неизвестна). Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, оперативное лечение грыжи дисков L3-L4. Остеоартрит коленных суставов. Ожирение 2-й степени. Депрессивный синдром».

Пациентке назначен аспирин 325 мг/с, клопидогрел (Зилт) 75 мг/сут.

На основании согласованного мнения экспертов оргкомитета АССF/АСG/АНА основной группой гастропротективных препаратов в данной ситуации являются ИПП [1].

Ранее выполненная ретроспективная оценка нескольких исследований (с общим количеством пациентов более 20 тыс.), призванных оценить частоту острого коронарного синдрома в случае одновременного приема ИПП и клопидогрела (7,5 тыс. больных), показывает, что частота кардиоваскулярных событий увеличивается у пациентов, получающих ИПП с клопидогрелом, по сравнению с пациентами, получающими только клопидогрел [20].

Более того, терапия ИПП без приема клопидогрела не увеличивает сердечно-сосудистый риск. Полученные факты свидетельствовали о возможном негативном влиянии ИПП на антитромбоцитарную эффективность клопидогрела.

Негативный эффект комбинации клопидогрела и ИПП связан с тем, что некоторые ИПП могут ингибировать цитохром P450 2C19, изменяя фармакокинетику клопидогрела [15]. Примером может служить омепразол, который метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исходное соединение обладает почти в 10 раз большей аффинностью к CYP2C19, чем к CYP3A4 [5]. Учитывая биотрансформацию, опосредованную изоферментами 2C19 и 3A4 системы CYP, представляется убедительным объяснение взаимодействия омепразола с другими субстратами или ингибиторами данной системы цитохрома. Омепразол и эзомепразол (чистый S-энантиомер омепразола) подвержены одинаковым метаболическим превращениям [5].

Рекомендации осторожного применения клопидогрела совместно с ИПП, в метаболизме которых преимущественно участвуют цитохром CYP2C19, опубликованы на официальном сайте FDA (Food and Drug Administration – Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США, которое занимается контролем качества пищевых продуктов, лекарственных препаратов и некоторых других категорий товаров) в 2009 г. [39].

**Многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/аспирин-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе**

17 марта 2010 г. на официальном сайте [40] European Medicines Agency (Европейского медицинского агентства – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) размещен документ «Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors», также не рекомендующий применение клопидогрела совместно с омепразолом и эзомепразолом из-за возможных межлекарственных взаимодействий.

Пантопризол также метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но, по сравнению с другими ингиби-

торами протонной помпы, обладает меньшей аффинностью к ферменту CYP2C19 [35].

В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола, 4-гидроксипантопризол, образующийся в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации, которая является относительно ненасыщаемым путем метаболизма лекарственных средств, часто рассценивают как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП [28].

В исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев и пациентов, продемонстрировано отсутствие значимых метаболических взаимодействий при применении пантопразола в комбинации с антацидами [17], феназоном [10], кофеином [18], карбамазепином [19], цинакальцетом [31], кларитромицином [9], циклоспорином [25], диазепамом [14], диклофенаком [6], пироксикамом [7], варфарином [12] и многими другими препаратами. Таким образом, пантопризол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и наличия межлекарственных взаимодействий.

Известна и широко цитируется работа David N. Juurlink с соавт., основанная на исследовании «случай – контроль», включающим 16 636 больных после острого инфаркта миокарда, показавшая увеличение риска повторного инфаркта миокарда при применении ИПП и клопидогрела (OR 1,27; 95% ДИ 1,03–1,57), за исключением пантопразола. Его назначение не увеличивало риск повторного инфаркта миокарда (OR 1,02; 95% ДИ 0,76–1,47) [11].

***Пантопризол в настоящее время является самым безопасным ИПП с позиции изученности и наличия межлекарственных взаимодействий***

Аналогичные данные были получены Stockl K.M. с соавт. Ретроспективное когортное исследование, включающее более 1 000 больных, показало увеличение риска госпитализации в 1,93 раза (95% ДИ 1,05–3,54) по поводу повторного острого инфаркта миокарда при применении клопидогрела и ИПП, за исключением пантопразола (OR 2,18, 95% ДИ 0,88–5,39) [36].

Таким образом, пантопризол не ингибирует цитохром P450 2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол), ингибируя цитохром P450 2C19, уменьшают положительные (дезагрегантные) эффекты клопидогрела, замедляя его переход из пролекарства в собственно активную субстанцию [5, 21, 26].

Исходя из рекомендаций FDA, Европейского медицинского агентства, консенсуса ведущих Американских профессиональных сообществ, мы рекомендовали заме-

ну ИПП и прием пантопразола как препарата с самым низким риском лекарственных взаимодействий, что особенно важно у нашей пациентки с коморбидной патологией и приемом большого спектра разнообразных препаратов.

Итоговые рекомендации выглядели следующим образом:

1. Прием клопидогрела (Зилт) 75 мг/с с АСК 325 мг/с.
2. Пантопризол (Нольпаза) 40 мг однократно за 30 мин до завтрака.
3. Продолжение приема гипотензивных препаратов и статинов под контролем артериального давления и уровня липидов.
4. Гипотензивные препараты, статины.
5. Активный образ жизни.
6. Избегать приема НПВП.
7. Уточнить эффективность проведенной эрадикации.

Еще одним важнейшим элементом стратегии ведения больного является выбор конкретного препарата из большого перечня аналогов на нашем рынке на каждом этапе принятия решения. Назначение оригинального препарата почти всегда приветствуется, но далеко не всегда возможно в реальной клинической практике из-за высокой стоимости оригинальных препаратов, особенно в случае немолодого пациента с коморбидной патологией, требующей применения большого количества разнообразных средств. В многочисленных исследованиях показана биоэквивалентность ряда генерических препаратов, а в отношении наиболее известных – в т. ч. клиническая, что позволяет применять генерические препараты широко, в т. ч. и в высокоразвитых странах, где их доля постоянно растет. При выборе генерических препаратов мы учитываем надежность фармацевтической компании, давность и стабильность ее присутствия на рынке, контроль качества своей продукции, наличие производства, соответствующего стандартам GMP (надлежащей клинической практике). Выбирая дженерические препараты в данном случае, мы старались с учетом больших затрат на лечение коморбидного больного сделать акцент на применение препаратов фирмы КРКА практически в отношении всех назначаемых препаратов в данной ситуации (антибактериальные средства, ИПП, клопидогрел). Все они достаточно давно выпускаются компанией КРКА; заводы, расположенные как на территории самой Словении, так и на территории России, соответствуют строгим международным стандартам. В связи с применением оригинальных методик производства (например, передовая технология производства пеллет) компания неоднократно получала международные награды, свидетельствующие о большом вкладе КРКА в развитие фарминдустрии в мире. Инновационная таблетированная лекарственная форма препарата Нольпаза защищена евразийским патентом, а технология инновационного синтеза субстанции эзомепразола и производства препарата Эманера получила патентную защиту Европейского патентного ведомства. Компания активно проводит клинические постмаркетинговые исследования, касающиеся как антибактериальных средств (Фромилид), так и ингибиторов протонной

помпы (Эманера, Нольпаза и др.), клопидогрела (Зилт), в т. ч. и мультицентровые, демонстрируя высокий профиль безопасности и эффективности, в ряде случаев практически не уступающих эффективности оригинальных препаратов [41, 44].

На конкретном клиническом примере продемонстрировано, как пошагово, с учетом имеющихся в мире рекомендаций, консенсусов, необходимо принимать решение о выборе тактики ведения больного на разных этапах развития патологии.



## ЛИТЕРАТУРА

- Bhatt et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *JACC.* 52, 18. 2008. October 28. 1502-1517.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006. 354 (16). 1706-1717.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40. 1366-1374.
- Burmester G et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann. Rheum. Dis.* 2011.
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors Drug Safety. 2006. 29(9). 769-784.
- Bliesath H, Huber R, Steinijans VW et al. Lack of pharmacokinetic interaction between pantoprazole and diclofenac. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996. 34. 152-156.
- Bliesath H, Hartmann M, Maier J et al. Lack of interaction between pantoprazole and piroxicam in man. *Gut.* 2000. 47. 85.
- Chan FK et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008.
- Calabresi L, Pazzucconi F, Ferrara S et al. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in healthy volunteers. *Pharmacol. Res.* 2004. 493-499.
- De Mey C, Meineke I, Steinijans VW et al. Pantoprazole lacks interaction with antipyrine in man, either by inhibition or induction. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. 98-106.
- David N, Juurlink et al. Population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009. 180(7). 713-718.
- Duursema L, Muller F.O, Schall R, et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. 39. P. 700-703.
- Figueiras A. Pharmacogene Genomic. 2015 Nov CYP2C variants as a risk modifier of NSAID related gastrointestinal bleeding: a case-control study EMPHOGEN group.
- Gugler R, Hartmann M, Rudi J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996. P. 249-252.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC. 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. 51. P. 256-260.
- Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND et al. *Am. J. Gastroenterology* 2005. 100(5). 1028-1036.
- Hartmann M, Bliesath H, Huber R, et al. Simultaneous intake of antacids has no influence on the pharmacokinetics of the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor pantoprazole. *Gut.* 1994. 35 Suppl. P.76.
- Hartmann M, Zech K, Bliesath H, et al. Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. P.159-164.
- Huber R, Bliesath H, Hartmann M, et al. Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. P. 521-524.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Реклама

# Выбери свободу

# НОЛЬПАЗА®

таблетки 20 мг, 40 мг  
лиофилизат для в/в 40 мг

пантопразол

**НОВИНКА**

**Новая  
большая  
упаковка**

**Эффективность и безопасность** терапии Нольпазой доказана в собственном клиническом исследовании **PAN-STAR** <sup>1</sup>

**Пантопразол (Нольпаза®) – ИПП\*** с наименьшим риском лекарственных взаимодействий – доказано клинически <sup>2</sup>

**Нольпаза®** занимает **первое место** среди назначений гастроэнтерологами ИПП в крупнейших городах России <sup>3</sup>

40

**Среднесуточная доза пантопразола для лечения КЗЗ\*\* <sup>4</sup>**

\* ИПП – ингибиторы протонной помпы  
\*\* КЗЗ – кислотозависимые заболевания

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»  
12512, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1  
Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

2016-0026158 / 20511002/P/O