

# Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере

И.Г. Пахомова✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

## Резюме

Высокая распространенность кардиоваскулярной патологии и ее частая патогенетическая взаимосвязь с различными коморбидными заболеваниями и состояниями приводят к полипрагмазии и развитию нежелательных побочных реакций. Лечение полиморбидных расстройств требует высокого клинического профессионализма и широкого круга знаний в области смежных специальностей, что позволяет рационально назначать необходимую фармакотерапию. Важно подчеркнуть, что коморбидный пациент с сердечно-сосудистой патологией нередко получает антиагрегантную терапию, в т. ч. и двойную, что может приводить к появлению нежелательных реакций со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ввиду особенностей механизма действия антитромбоцитарных препаратов), в т. ч. со стороны пищевода, провоцируя развитие или ухудшение течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Для профилактики и лечения данных нежелательных явлений со стороны ЖКТ используют ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эффективная медикаментозная терапия ГЭРБ также включает назначение данных препаратов. Однако, учитывая полиморбидность пациентов и полипрагмазию, практикующий врач должен стремиться назначать лекарственные препараты с наименьшим риском лекарственных взаимодействий. Данным требованиям отвечает ИПП рабепразол, метаболизм которого предсказуем. Применение данного препарата представлено в клиническом случае.

**Ключевые слова:** полиморбидность, полипрагмазия, антиагрегантная терапия, клопидогрел, ГЭРБ, ИПП, рабепразол

**Для цитирования:** Пахомова И.Г. Полиморбидный пациент с ГЭРБ и патологией сердечно-сосудистой системы, получающий антиагрегантную терапию. Возможности выбора ингибитора протонной помпы на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2019;(14):10-16. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-10-16.

**Конфликт интересов:** Группа компаний «Д-р Редди'с Лабораторис», в т. ч. ООО ««Др. Редди'с Лабораторис», не несет ответственности за содержание данной статьи, которая является исключительно выражением мнения автора. Статья распространяется в целях изучения научно-медицинского мнения по вопросам ГЭРБ и патологий сердечно-сосудистой системы. Мнения автора и Группы компаний «Д-р Редди'с Лабораторис» могут расходиться по ряду вопросов.

## Comorbid patient with GERD and cardiovascular disease receiving antiplatelet therapy. The possibilities of choosing a proton pump inhibitor on a case study

Inna G. Pakhomova✉, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

## Abstract

The high prevalence of cardiovascular disease and its frequent pathogenetic relationship with various comorbid diseases and conditions lead to polypragmasia and the development of undesirable adverse reactions. Treatment premorbidly disorders requires high clinical expertise and breadth of knowledge in the field of related disciplines that allows you to efficiently prescribe the appropriate drug therapy. It is important to emphasize that a patient with cardiovascular disease often receives antiplatelet therapy, including double, which can lead to adverse reactions from the upper gastrointestinal tract (due to the peculiarities of the mechanism of action of antiplatelet drugs), including from the esophagus, provoking the development or deterioration of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Proton pump inhibitors (PPI) are used for the prevention and treatment of these adverse events on the part of the gastrointestinal tract. Effective drug therapy for GERD also includes the administration of these drugs. However. Given the polymorbidity of patients and polypragmasia, the practitioner should strive to prescribe drugs with the lowest risk of drug interactions. These requirements are met by PPI rabeprazole, the metabolism of which is predictable. The use of this drug is presented in a clinical case.

**Keywords:** Polymorbidity, polypragmasia, antiplatelet therapy, clopidogrel, GERD, PPI, rabeprazole

**For citation:** Pakhomova I.G. Comorbid patient with GERD and cardiovascular disease receiving antiplatelet therapy. The possibilities of choosing a proton pump inhibitor on a case study. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):10-16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-10-16.

**Conflict of interest:** Dr. Reddy's Laboratories Group, incl. Dr. Reddy's Laboratories LLC, is not responsible for the content of this article, which is the sole expression and opinion of its author. The article is distributed for the purpose of studying medical and research view on GERD and cardiovascular pathologies. The views of the author and the Dr. Reddy's Laboratories Group of Companies may differ in a number of issues.

## ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины практикующие врачи все чаще сталкиваются с серьезной проблемой полиморбидных (или коморбидных) состояний, при которых необходимо учитывать патогенетические аспекты заболеваний, а также решать вопросы, связанные с рациональной тактикой ведения таких пациентов [1]. Лечащие врачи не всегда принимают во внимание побочные явления фармакотерапии, рассматривая их как составляющие коморбидной патологии, что в свою очередь приводит к назначению еще большего количества препаратов. Следовательно, единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и соблюдения правил рациональной фармакотерапии, что зачастую затрудняет контроль эффективности проводимого лечения, способствует увеличению вероятности развития местных и системных побочных эффектов лекарственных средств, а также снижает приверженность терапии.

На сегодняшний день в арсенале врача-клинициста имеются диагностические и терапевтические алгоритмы, позволяющие четко определить коморбидные состояния и заболевания и избежать полипрагмазии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых это гораздо чаще приводит к развитию местных и системных нежелательных эффектов при употреблении лекарственных средств [2].

Наиболее распространенными формами коморбидности, особенно в пожилом возрасте, являются те или иные сочетания следующих заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ожирения, заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрита (ОА) и др.), сахарного диабета (СД) [3]. При этом важно отметить, что распространенность ИБС и АГ как в изолированном варианте, так и в сочетании увеличивается с возрастом у обоих полов. Основными проблемами при ведении данной категории пациентов являются: увеличение продолжительности периода госпитализации, сложность подбора лекарственной терапии и проведения реабилитационных мероприятий в полном объеме из-за наличия сердечно-сосудистого риска, увеличение процента нежелательных явлений и/или осложнений на протяжении всего лечения.

Одним из ведущих направлений в фармакотерапии ИБС, профилактике развития инфаркта миокарда (ИМ) и улучшении прогноза больных является рациональное назначение дезагрегантов, в т. ч. и клопидогрела [4]. Механизм действия клопидогрела хорошо изучен и

заключается в ингибировании АТФ-зависимой агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P2Y<sub>12</sub>. Необходимо отметить, что нередко клопидогрел применяется в сочетании с малыми или средними дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК), что обусловлено синергизмом действия данных препаратов.

В большинстве случаев препарат хорошо переносится. В то же время, с учетом влияния клопидогрела на агрегационные свойства крови, ангиогенез в стенке желудка (тромбоциты являются источником ростовых факторов), возможно развитие нежелательных побочных эффектов препарата со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т. ч. и за счет снижения скорости заживления язв и эрозий [5]. Вероятность кровотечения увеличивается при комбинированной терапии клопидогрелом и АСК.

Если же пациенту с язвенным анамнезом и поражением пищевода необходимо назначение клопидогрела или комбинации с АСК, то для профилактики геморрагических осложнений наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [5].

Важно отметить, что полиморбидный пациент с сердечно-сосудистой патологией кроме назначенных кардиотропных лекарственных препаратов нередко принимает препараты (нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, антихолинергические средства, препараты калия), влияющие не только на слизистую желудка, но и на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), расслабляя его или оказывая прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода (например, АСК, глюкокортикостероиды и НПВП) [6]. Данные патогенетические изменения приводят к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) либо ухудшают ее течение, если такой диагноз является составляющей коморбидного фона больного.

Как показывает клиническая практика, число пациентов, страдающих ГЭРБ, увеличивается, в т. ч. и с рефрактерной к терапии ИПП формой. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [7]. При этом важно подчеркнуть, что зачастую коморбидные пациенты при появлении симптомов ГЭРБ занимаются самолечением, что может усугублять полипрагмазию и ответ на прием большого количества лекарственных препаратов. Целью данной публикации является отразить данные обзора литературы о полиморбидных пациентах с патологией сердечно-сосудистой системы, проблеме ГЭРБ у таких пациентов, а также рациональном подходе к терапии ИПП у коморбидного пациента, получающего клопидогрел и имеющего симптоматику ГЭРБ, на клиническом примере.

## СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ГЭРБ

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений. Подходами, которые обуславливают (практически наполовину) успех терапии ГЭРБ, являются: изменение образа жизни и пищевых привычек (обязательная предпосылка эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ); сон с приподнятым головным концом кровати (не менее чем на 15 см); снижение массы тела при необходимости; отказ от курения, приема спиртных напитков; частое дробное питание; не ложиться после еды в течение первого часа, не есть на ночь (последний прием пищи – за 2–3 ч до сна); диетические рекомендации; подбор альтернативных лекарственных препаратов, не влияющих на слизистую пищевода и НПС (если возможно).

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительности их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ как в кратко-, так и в долгосрочной перспективе [8]. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%). При лечении ГЭРБ (в первую очередь эндоскопически позитивной формы) использование ИПП в стандартных терапевтических или, если это необходимо, в удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищеводе практически у всех пациентов в течение 4–8 (реже – 12) недель [9]. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80% пациентов в течение 1 года независимо от исходной тяжести эзофагита. Важно отметить, что если к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии, среди них могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкий уровень комплаентности больного. В этой связи пациенту необходимо разъяснить правила лечения и сообщить о возможном развитии осложнений заболевания. Если же пациент соблюдает режим и выполняет назначения, но эффект недостаточен, установить причину неэффективности терапии позволяет суточный импеданс – рН-мониторинг [10].

В настоящее время в гастроэнтерологической и терапевтической практике используются ИПП, несколько различающиеся химической структурой и механизмом действия. Применяются омепразол (исторически первый, «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол. Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП, и в большинстве случаев выбор

обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности.

Все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. 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), которая образует ковалентную связь с сульфгидрильными (SH) группами цистеинов Н+/К+-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.

В последние годы активно исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогрела [11]. В 2009 г. были представлены 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 т. ч. острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть [12]. Данное обстоятельство объяснялось лекарственным взаимодействием 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.

Тогда же Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало информационное письмо, в котором содержалось предупреждение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме омепразола, а использование такой комбинации признавалось нежелательным<sup>1</sup>. Больным, получающим клопидогрел, рекомендовано рассматривать пантопразол в качестве препарата выбора<sup>2</sup>.

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, поэтому степени ингибирования CYP2C19 могут отличаться. Результаты лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP2C19, показали, что к сильным ингибиторам относятся лансопразол, омепразол, эзомепразол, тогда как к слабым – не только пантопразол, но и рабепразол, что проявляется в меньшем лекарственном взаимодействии [13]. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохож-

<sup>1</sup> U.S. Food and Drug Administration. // [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm).

<sup>2</sup> FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole // [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm).

дения» через печень. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2С19 и 3А цитохрома Р450 (СУР2С19, СУР3А) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Следовательно, клинический эффект рабепразола предсказуем.

Отдельно следует отметить данные метаанализа, опубликованные в 2016 г., о взаимодействии клопидогрела и ИПП, с учетом баз данных MEDLINE, EMBASE, а также Кохрановской библиотеки [14]. Результаты метаанализа показали, что комбинированная терапия клопидогрелом и ИПП увеличивает риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС. Значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела отмечено только у «быстрых» метаболитов СУР2С19. Рабепразол в сравнении с другими ИПП с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелом. Так, в 2 исследованиях эзомепразола сообщалось о повышении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,29–1,95) без значительной неоднородности ( $I^2 = 23\%$ ). Данные 6 исследований приема пантопразола показали значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,13–2,05) при значительной неоднородности исследований ( $I^2 = 70\%$ ). Анализ 3 исследований рабепразола показал, что повышение риска было незначимым (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,55–1,95) при отсутствии существенной неоднородности ( $I^2 = 0\%$ ).

Таким образом, рабепразол можно рассматривать в качестве препарата выбора среди других ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом у коморбидных пациентов.

Вместе с тем, с учетом приема коморбидным пациентом нескольких лекарственных препаратов вопрос фармакоэкономики и доступности недорогого, но эффективного средства стоит остро. В этой связи важным является правильный вариант выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Общеизвестными критериями выбора дженерических препаратов являются соответствие производства критериям надлежащей производственной практики, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» FDA, стоимость терапии. Среди дженериков Рабепразола перечисленным критериям соответствует появившийся относительно недавно (в 2016 г.) на российском фармацевтическом рынке Рабепразол компании «Д-р Редди'с» – Разо® [15].

В качестве примера рационального подхода к выбору ИПП у полиморбидных пациентов, получающих антиагрегационную терапию, имеющих диагноз ГЭРБ, приводится *клинический случай* и обоснование выбора ИПП.

**Пациент К., 59 лет**, обратился с жалобами на периодическую изжогу, возникающую в течение дня вне зависимости от приема пищи или изменения положения тела, к вечеру изжога усиливается, особенно после приема кардиотропных препаратов, иногда отмечается отрыжка с солоновато-кислым привкусом, дискомфорт по ходу пищевода.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, оформленный, без патологических примесей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы предъявлял жалобы на периодический подъем АД до 180/110 мм рт. ст. на фоне стрессов, сердцебиения, редко – перебои.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: периодически – боли в поясничном отделе позвоночника.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявлял.

Из анамнеза заболевания: страдает ГЭРБ в течение 15 лет, последняя ЭГДС 6 мес. назад (недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, эритематозная гастропатия, дуодено-гастральный рефлюкс), периодически при частой изжоге принимал ИПП (омепразол, пантопразол), прокинетики (домперидон) с положительным эффектом.

Месяц назад был выписан из стационара с диагнозом: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты. ГБ 2 ст., АГ2, риск ССЗ 4. Пароксизм фибрилляции предсердий, впервые возникший 26.06.2019, купирован. Н1. ФК 2 NYHA.

4 балла по шкале CHA2DS2-VASc.

Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – 2 балла.

При выписке рекомендован прием АСК 75 мг после ужина, клопидогрел 75 мг в обед, розувастатин 10 мг вечером после еды, пантопразол 40 мг на ночь, валсартан 160 мг 2 р/сут, конкор 5 мг утром, леркамен 10 мг вечером, индапамид 1,5 мг утром, моксонидин 0,4 мг в обед. Наблюдение терапевта, кардиолога по месту жительства.

В течение последнего месяца изжога вновь стала беспокоить чаще, несмотря на прием ИПП (пантопразол). Дополнительно принимал самостоятельно в течение дня антацидный препарат. Учитывая прием большого количества лекарственных препаратов, обратился для дообследования, коррекции назначенной терапии и подбора необходимой терапии для купирования изжоги.

Пациент был обследован.

Общеклинические анализы: клинический анализ крови – без значимых отклонений. В биохимическом анализе крови – незначительное повышение АЛТ до 46 Е/л, АСТ – 39 Е/л, в липидограмме ХС общ. – 5,9, ЛПНП – 3,9 ммоль/л.

ЭКГ – без отрицательной динамики по сравнению с выпиской из стационара.

Из анамнеза жизни: офисный сотрудник, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, перекусы в кафе, употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Курит нерегулярно, алкоголь (со слов: вино, шампанское, иногда виски) употребляет только на банкетах в небольших количествах, однако бывает переедание.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ, ЖКБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и др. отрицал. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. Повышенного питания, ИМТ – 32,1 кг/м<sup>2</sup>. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

*Протокол видеоэзофагогастроуденоскопии:*

Пищевод свободно проходим, слизистая его в нижней трети отечная, гиперемированная, линейная эрозия протяженностью до 0,6 см, под фибрином. Кардия округлой формы, смыкается не полностью. Зубчатая линия на уровне ножек диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи и мутной желчи. Слизистая желудка умеренно гиперемированная, отечная в антральном отделе, неполные эрозии антрального отдела желудка. Складки рельефны, хорошо расправляются при инсuffляции воздухом. Перистальтика активная, прослеживается во всех отделах. Привратник округлой формы, проходим, в тонусе. Луковица ДПК не деформирована. Слизистая ДПК не изменена. В просвете ДПК следы желчи. БДС в просвет не выбухает.

*Заключение:* недостаточность кардии. Эрозивный рефлюкс-эзофагит кардии А (LA). Эрозивный антральный гастрит. Дуодено-гастральный рефлюкс.

По данным УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки жировой инфильтрации печени II ст., диффузные изменения поджелудочной железы неспецифического характера, деформация желчного пузыря фиксированная, билиарный сладж в шейке.

С учетом жалоб пациента на сохраняющуюся изжогу на фоне применения пантопразола 40 мг/сут было назначено проведение суточной рН-импедансометрии пищевода.

По данным суточной импеданс-рН-метрии пищевода, в течение дня регистрировалось 99 эпизодов кислого (рН<4) рефлюкса. Ночью кислые рефлюксы определялись в минимальном количестве (6). Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) значительно выше нормы в дистальном отделе пищевода – 74,5 (N<14,7). Время экспозиции кислоты >6,3% (N<4%). Общее число жидких кислых рефлюксов – 105 (выше нормы), нежидких – 10. Количество рефлюксов, продолжающихся 5 и более минут, – 13 (выше нормы). Продолжительность самого длинного кислого рефлюкса – 78,2 мин, что значительно превышает нормальные значения. Общее число всех рефлюксов (кислых, слабощелочных, смешанных, газовых) за

сутки превышает допустимые значения, составляет 127. Рефлюксы преимущественно жидкие. Количество рефлюксов (жидких, газовых) во время сна – 8.

Уровень среднего ночного базального импеданса значительно снижен (MNBI) – 829 ohms (N> = 2292). Индекс симптома (SI), ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги.

*Заключение:* данные анализа суточной рН-импедансометрии пищевода наиболее характерны для рефрактерной ГЭРБ с выраженным кислым рефлюксом.

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. А (по LA). Недостаточность кардии. Хронический Нр-негативный гастрит, обострение. Эрозии антрального отдела желудка. НАЖБП: стеатоз печени. Дисфункция желчного пузыря за счет фиксированной деформации. Дуодено-гастральный рефлюкс.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результаты ЭГДС и суточной рН-импедансометрии подтвердили диагноз ГЭРБ. Согласно полученным данным, назначенный ИПП – пантопризол в дозировке 40 мг/сут оказался неэффективным в профилактике нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ и в плане купирования симптомов ГЭРБ. Важно отметить, что врачи-клиницисты нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП, основными причинами которой являются: неверно подобрана доза препарата, отсутствие приверженности пациента назначенной терапии или развитие рефрактерной (резистентной) ГЭРБ, когда отсутствует полное заживление слизистой оболочки пищевода или не купируются симптомы после проведения полного курса лечения стандартной (1 р/сут) дозой ИПП [16, 17]. Кроме того, еще одной причиной неэффективности лечения ИПП ГЭРБ может быть дуодено-гастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Если рН-импедансометрия демонстрирует, что ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его [8].

При наличии ДГЭР помимо ИПП необходимо дополнительно назначение в различных комбинациях прокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты (цитопротективный эффект), антацидов или препаратов альгиновой кислоты (в качестве адсорбентов желчных кислот и лизолецитина и цитопротекторов) [18].

В указанном клиническом примере пациент не получал прокинетик и препарат УДХК, что, безусловно, необходимо учитывать при дальнейшей тактике ведения с учетом коморбидности пациента. Назначенный ИПП пантопризол в дозировке 40 мг/сут не смог обеспечить необходимого кислотоподавления и полного купирования симптоматики. Следовательно, необходимо рассмотреть вариант назначения ИПП с более выраженным антисекреторным эффектом, а именно рабепразола. В отличие от других ИПП, рабепразол имеет самое высокое значение константы диссоциации рКа – 4,9 (рКа для омепразола составляет 4,13, лансопразола – 4,01, пантопризола –

3,96). Данный показатель определяет рН, при котором половина препарата протонируется и переходит в сульфенамид – активную форму. Чем выше значение рКа, тем быстрее ИПП протонируется и проявляет антисекреторное действие.

Кроме того, прием пантопразола пациенту был назначен на ночь, что не позволило обеспечить максимальной эффективности медикаментозного лечения. Вместе с тем известно, что прием пищи стимулирует переход помп в активное состояние и их встраивание в мембрану каналикула париетальной клетки для последующего связывания с H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой (о чем упоминалось выше). Поскольку большая часть помп находится в неактивном состоянии в препрандиальном периоде, то рекомендация принимать препарат перед завтраком или ужином обоснована именно этим обстоятельством. Принятым режимом (особенно при однократном приеме в течение дня) является прием ИПП за 30 мин до завтрака, поскольку этот подход обеспечивает более эффективную супрессию кислотообразования в желудке, чем после употребления их натощак без последующего приема пищи или на ночь [19]. В отличие от других ИПП, рабепразол может назначаться вне зависимости от приема пищи.

Важно отметить и тот факт, что рабепразол, в отличие от пантопразола, имеет преимущественно внепеченочный путь метаболизма (нецитохромовый), что снижает риски полипрагмазии у коморбидных пациентов.

Пациенту рекомендовано регулярное дробное питание (механически, химически щадящее, малыми порциями), спать с приподнятым головным концом кровати; был отменен пантопразол и назначен рабепразол (Разо) в дозе 20 мг 1 р/сут на 4 нед., затем – по 10 мг 1 р/сут – в течение еще 6 мес. (при необходимости – и более длительно), итоприда гидрохлорид 50 мг 3 р/сут за 30 мин до еды – 1 мес. Препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 500 мг на ночь – 1 мес. При контрольном звонке пациент сообщил о положительной динамике: изжога купирована, переносимость терапии хорошая.

Кардиотропную терапию рекомендовано пересмотреть совместно с кардиологом, по возможности отменить комбинированную антиагрегантную терапию и перевести пациента на монотерапию клопидогрелом. Также рекомендовано по возможности откорректировать антигипертензивную терапию с целью уменьшения количества принимаемых лекарственных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии полиморбидного пациента, получающего антиагрегантную терапию клопидогрелом и страдающего ГЭРБ, должен учитывать патогенетические особенности заболевания, наличие факторов риска повреждения слизистой пищевода у каждого конкретного пациента, а также риски межлекарственных взаимодействий и нежелательных реакций на фоне полипрагмазии и назначения ИПП. Вместе с тем для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходимы комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и пищевых привычек, а дифференцированный подход к выбору ИПП, особенно у полиморбидных пациентов, в т. ч. и с учетом фармакоэкономических аспектов. Примером такого выбора является рабепразол (Разо®).

Поступила / Received: 06.09.2019  
Отрецензирована / Review: 20.09.2019  
Принята в печать / Accepted: 23.09.2019

## Список литературы

1. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012;(10):4–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756166>.
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В. Кардиocereбральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2013;(1):6–10. Режим доступа: [http://umedp.ru/articles/kardiotsebralnaya\\_disfunktsiya\\_faktory\\_riska\\_i\\_vozmozhnosti\\_tsitoprotektivnoy\\_terapii.html](http://umedp.ru/articles/kardiotsebralnaya_disfunktsiya_faktory_riska_i_vozmozhnosti_tsitoprotektivnoy_terapii.html).
4. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., Lang E.S., Nguyen-Huynh M.N., Schwartz N.E., Sonnenberg F.A., Schulman S., Vandvik P.O., Spencer F.A., Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Akl E.A. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(Suppl):e610S–e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
5. 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;110(5):1014–1024. doi: 10.1160/TH13-03-0225.
6. Паломова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. *РМЖ*. 2017;(10):760–764. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya\\_reflyuksnaya\\_bolezny\\_u\\_polimorbidnogo\\_pacienta\\_osobennosti\\_terapii](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_u_polimorbidnogo_pacienta_osobennosti_terapii).
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10979>.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/171>.
9. 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. doi: 10.1002/14651858.CD003245.pub3.
10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
11. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1266–1274. doi: 10.1345/aph.1M051.
12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S. Risk of adverse outcomes associated with concomi-

- tant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937–944. doi: 10.1001/jama.2009.261.
13. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp*. 2004;32(8):821–827. doi: 10.1124/dmd.32.8.821.
  14. Niu Q., Wang Z., Zhang Y., Wang J. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016. doi: 10.1177/1074248416663647.
  15. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ*. 2016;(17):1172–1176. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol\\_cherez\\_prizmu\\_metabolizm\\_effektivnosty](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol_cherez_prizmu_metabolizm_effektivnosty).
  16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P.L., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
  17. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M.F., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
  18. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ*. 2015;(28):1682–1683. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm\\_vedeniya\\_pacientov\\_s\\_refrakternoyformoy\\_GERB](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB).
  19. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии ГЭРБ: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;(2):1–10. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5104>.

## References

1. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2012;10:4–11. (in Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18756166>.
2. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Y.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Y.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V. Cardiocerebral dysfunction: risk factors and possibilities of cytoprotective therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i angiologiya = Effective Pharmacotherapy. Cardiology and Angiology*. 2013;(1):6–10. (in Russ.) Available at: [http://umedp.ru/articles/kardiotserebralnaya\\_disfunktsiya\\_faktory\\_riska\\_i\\_vozmozhnosti\\_tsitoprotektivnoy\\_terapii.html](http://umedp.ru/articles/kardiotserebralnaya_disfunktsiya_faktory_riska_i_vozmozhnosti_tsitoprotektivnoy_terapii.html).
4. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P., Lang E.S., Nguyen-Huynh M.N., Schwartz N.E., Sonnenberg F.A., Schulman S., Vandvik P.O., Spencer F.A., Alonso-Coello P., Guyatt G.H., Akl E.A. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(Suppl):e601S–e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
5. Garcia Rodriguez L.A., Johansson S., Ceia 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;110(5):1014–1024. doi: 10.1160/TH13-03-0225.
6. Pakhomova I.G., Zinoveva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a poly-morbid patient: treatment features. *RMZH = RMJ*. 2017;(10):760–764. (in Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya\\_reflyuksnaya\\_bolezny\\_u\\_polimorbidnogo\\_pacienta\\_osobennosti\\_terapii](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_u_polimorbidnogo_pacienta_osobennosti_terapii).
7. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., Butov M.A., Eremina E.Yu., Zinchuk L.I., Tsukanov V.V. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): first results. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (in Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10979>.
8. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., Dronova O.B., Zayrat'yants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavyy Yu.A., Storonova O.A., Andreev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/171>.
9. 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. doi: 10.1002/14651858.CD003245.pub3.
10. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
11. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43(7):1266–1274. doi: 10.1345/aph.1M051.
12. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L., Fihn S. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937–944. doi: 10.1001/jama.2009.261.
13. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlstrom M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Disp*. 2004;32(8):821–827. doi: 10.1124/dmd.32.8.821.
14. Niu Q., Wang Z., Zhang Y., Wang J. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016. doi: 10.1177/1074248416663647.
15. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм – эффективность». *РМЖ = RMJ*. 2016;(17):1172–1176. (in Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol\\_cherez\\_prizmu\\_metabolizm\\_effektivnosty](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rabeprazol_cherez_prizmu_metabolizm_effektivnosty).
16. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P.L., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6529–6535. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529.
17. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M., Vaezi M.F., Sifrim D., Fox M.R., Vela M.F., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
18. Evsytina Yu.V., Trukhmanov A.C. Algorithm for the management of patients with refractory GERD. *RMZH = RMJ*. 2015;(28):1682–1683. (in Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm\\_vedeniya\\_pacientov\\_s\\_refrakternoyformoy\\_GERB](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_refrakternoyformoy_GERB).
19. Pasechnikov V.D., Pasechnikov D.V., Goguev R.K. Treatment non-response in gastroesophageal reflux disease: assessment, prevalence, causes, algorithm of diagnostics and patient management. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2011;(2):1–10. (in Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/5104>.

### Информация об авторе:

**Пахомова Инна Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; e-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

### Information about the author:

**Inna G. Pakhomova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Internal Diseases, Federal State Budget Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia; e-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)