

ВЫБОР ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Успенский Ю. П.¹, Пахомова И. Г.²

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова»,

² СЗГМУ им. И. И. Мечникова

На современном этапе развития новых технологий, прогресса во многих областях медицины и образования населения в соблюдении здорового образа жизни, несмотря на увеличение ее средней продолжительности как таковой (а может быть и отчасти благодаря этому), отмечается тенденция к росту ряда заболеваний, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом, нередко при клиническом обследовании пациентов диагностируется не менее 3–5 болезней, взаимовлияние которых изменяет их классическую клиническую картину, способствует, как правило, большей торпидности течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз [8,22]. Начало заболеваний, формирующих синдром полиморбидности («полиморбидность» — наличие нескольких заболеваний у одного человека), а также период их «накопления», зачастую приходится на средний возраст, тогда как у лиц пожилого и старческого возраста уже отмечаются четко очерченные клинические проявления данного комплекса заболеваний. Больные старшей возрастной группы составляют значительную часть контингента лечебных учреждений, на каждого из них приходится в среднем 3,5 диагноза, хотя встречаются лица, страдающие одновременно 10–12 различными болезнями. При этом наличие нескольких заболеваний у одного больного можно рассматривать не как случайное их сочетание, а как результат своего рода «интерференции» патогенетических процессов, развивающегося под влиянием одного или нескольких факторов, которые разрушают нормальную систему функционирования органов, тогда как возраст человека является, как правило, основным естественным условием формирования полиморбидности.

Однако, полиморбидность может быть связана не только с многогранным воздействием внешних факторов на организм человека, неизбежностью биологической инволюции и социальным аспектом проблемы, но и с широким спектром лекарственных препаратов на рынке, обладающих

наряду с высокой клинической эффективностью, рядом нежелательных явлений, бесконтрольностью их применения. малой изученностью лекарственных взаимодействий одновременно назначаемых препаратов, их по сути непредсказуемо изменяющейся в данных условиях фармакокинетики. Т.е. сами по себе лекарственные воздействия могут быть источником новых заболеваний, создавая тем самым порочный круг, лекарственно индуцированная патология, нередко развивающаяся в условиях полипрогмазии, является фактором, детерминирующим назначение новых лекарственных препаратов.

Серьезность ситуации в мире в области полиморбидности и связанной с ней полипрогмазии отражает значительное число исследований и направленность фокуса внимания научной общест-венности.

Так, согласно результатам исследования по изучению проблемы полиморбидности у женщин (n=9282) [1], показано, что с возрастом увеличивается не только общее количество регистрируемых заболеваний, количество заболеваний на 1 женщину, но также и количество женщин, имеющих 3 и более патологических состояний. Так, в возрасте 20–39 лет количество пациенток, у которых было зарегистрировано 3 и более заболеваний составило 189 чел. (6,6%), в возрасте 40–59 лет — 409 чел (12,0%), в возрасте 60–74 года — 1001 чел (33,3%) (p<0,05). При этом, авторы выделили наиболее распространенные формы полиморбидности в пожилом возрасте. В данную группу вошли следующие заболевания в том или ином сочетании: артериальная гипертензия (АГ), остеохондроз позвоночника (ОХП), остеоартроз суставов (ОА), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет.

Важно отметить, что распространенность ИБС и АГ как в изолированном варианте, особенно в сочетании, увеличивается с возрастом у обоих полов. Так, в возрасте 45–54 лет частота встречаемости стенокардии насчитывает примерно 2–5%,

тогда как в возрасте 65–74 лет данный показатель не менее 10–25% [2]. Учитывая тот факт, что число больных ИБС растет с поистине катастрофической быстротой, особенно с увеличением возраста, очень часто в клинической практике с «кардиопротективной» и лечебной целью назначаются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Вместе с тем, именно прием низких доз (50–100 мг) аспирина наиболее часто потенцирует гастроинтестинальные повреждения и их осложнения. В ходе исследования JUPITER (Judging Ulcer Prevalence in Aspirin Therapy: Endoscopic Rates), включающем 187 пациентов из Австралии, Великобритании, Канады и Испании, Yeomans ND и соавт. отметили, что, по меньшей мере, у 20% лиц, принимающих малые дозы аспирина с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, разовьется пептическая язва с риском возможного кровотечения, при этом — «аспириновые» язвы зачастую являются «немыми» [33]. Важно знать, что и заключение препаратов ацетилсалициловой кислоты в энтеросолубильную оболочку также не является панацеей, поскольку данная технология хоть и минимизирует контактное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, но практически не влияет на снижение синтеза цитопротективных простагландинов, вызванное нежелательным ингибированием фермента ЦОГ1.

Важно учитывать и тот факт, что нередко в клинической кардиологической практике встречаются схемы сочетанного приема низких доз аспирина и варфарина, либо аспирина и клопидогрела, что более действенно в профилактике и лечении ИБС, чем применение каждого препарата в отдельности [23]. Вместе с тем, вероятность желудочно-кишечного кровотечения может потенцироваться, возрастать и привести к гибели пациента (независимо от язвенного анамнеза), что нередко обусловлено не столько прямым следствием язвенного кровотечения, сколько наличием у больного (зачастую пожилого) полиорганной недостаточности. Кроме того, необходимо особо подчеркнуть, что сочетанное назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может также иметь негативное последствие, связанное с существенным увеличением риска гастроэнтерологических побочных эффектов [15].

Именно НПВП отводится ведущая роль в терапии медикаментозными болеутоляющими средствами широко распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как ОА и ОХП, которые также являются существенным клиническим и социально-общественным бременем. Вместе с тем, НПВП, обладающие широкой палитрой фармакотерапевтической эффективности, могут стать не только относительной возможностью избавления от испытываемых больными страданий, но и индуцировать развитие не меньших, а в ряде случаев и больших, поистине

фатальных клинических проблем. Особую актуальность приобретает специфическое негативное действие НПВП на слизистую оболочку ЖКТ. При этом, гастротоксические эффекты вызывают практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных желудочно-кишечных осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с так называемыми «факторами риска», важнейшими среди которых считаются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания — такие, как застойная сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность и т.д. При этом, именно наличие полиморбидности, особенно у лиц пожилого возраста, зачастую является истинной причиной гибели больных, тогда как желудочно-кишечное кровотечение — лишь «пусковым механизмом». Так, по данным Lanas A и соавт. (2009) в течение 10-летнего периода наблюдения средний возраст больных со смертельными случаями гастро-интестинального кровотечения был на 10 лет старше, чем средний возраст пациентов, выживших после данного осложнения (74.3 против 64.8, соответственно; $p < 0,001$) [21].

Таким образом, длительное применение нескольких медикаментозных препаратов может приводить к развитию осложнений, перерастающих в самостоятельные патологические состояния, такие как НПВП-индуцированные поражения пищеварительной трубки. Полипрагмазия вследствие полиморбидности ведёт к резкому возрастанию вероятности развития системных и нежелательных эффектов лекарственных препаратов.

Вместе с тем, не только гастротоксические эффекты ряда лекарственных препаратов, но и самостоятельные заболевания ЖКТ могут быть звеном в цепи развития полиморбидных состояний, что особенно значимо (в первую очередь у пожилых пациентов) на фоне уже имеющейся общесоматической патологии. По данным некоторых исследователей, у больных пожилого возраста, находящихся в гастроэнтерологических отделениях, диагностируется 5–8 нозологических форм одновременно [9]. При этом отмечено, что чаще всего гастроэнтерологическим заболеваниям сопутствуют ИБС, АГ, о которых нами уже упоминалось выше, и дисциркуляторная энцефалопатия.

Этиопатогенетические механизмы, формирующие полиморбидный фон пациента при наличии заболеваний ЖКТ и общесоматической патологии зачастую тесно взаимосвязаны друг с другом. Например, гипергликемия и периферическая полинейропатия при сахарном диабете становятся причиной функциональной желудочной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), гастроптоза, кандидоза пищевода. Нарушение

обмена холестерина может привести к развитию желчнокаменной болезни, холестероза жёлчного пузыря, неалкогольной жировой болезни печени и является основным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов сердца и головного мозга, артериальной гипертензии. Хеликобактерная инфекция (*H. pylori*), являясь медленной «терапевтической» инфекцией, поражающей такие органы-мишени, как желудок и двенадцатиперстную кишку, обладает не только местными, но и системными эффектами (воспалительным, аутоиммунным), вызывая соответствующие реакции со стороны других органов и систем. Среди спектра внежелудочных проявлений инфекции *H. pylori* сосудистые (церебральные и коронарные), аутоиммунные заболевания, кожные поражения и целый ряд других, что в комплексе может способствовать развитию и усугублению течения полиморбидных состояний. Примеров сочетанного течения нескольких заболеваний у пациента в современной медицине имеется множество, что, безусловно, требует от врача особого терапевтического подхода в каждом отдельном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента. Данная ситуация обуславливает поиск и назначение оптимальных лекарственных препаратов, обладающих не только суммационным клиническим эффектом, но и минимальными лекарственными взаимодействиями, а также безопасностью для пациента. Более того, принятие решения об оптимальном варианте лечения нередко усложняется возможностью выбора из нескольких классов препаратов с различными механизмами действия (а с учетом наличия нескольких препаратов в отдельных группах и возможных сочетаний количество вариантов стремительно умножается).

В свете данной проблемы хотелось остановиться на таком широко применяемом классе лекарственных препаратов, как ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые являются основными средствами лечения «кислотозависимых заболеваний органов пищеварения» (т.е. заболеваний, в развитии и поддержании которых кислотно-пептический фактор играет существенное значение), а также желудочно-кишечных осложнений, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты и НПВП.

В течение длительного периода времени для лечения кислотозависимых заболеваний применялись антациды (с античных времен), М-холинолитики (с начала 20 века) и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (70-е годы 20 века). Однако, было показано, что данные группы препаратов не способны длительно и полностью блокировать выработку соляной кислоты, поскольку воздействуют только на часть механизма, участвующего в синтезе желудочного биомаркера. Так, антацидные средства прямо взаимодействуют с хлористоводородной кислотой в желудке, инактивируя ее на короткий период времени, М-холинолитики блокируют М-холинорецепторы, делая их нечувствительными

к ацетилхолину, уменьшая тем самым путем ингибирования нервно-вегетативного механизма секрецию желудочных желез, однако часто при этом приводят к большому количеству нежелательных побочных явлений, а парциальное воздействие на данные рецепторы париетальных клеток не дает выраженного желаемого эффекта для подавления выработки соляной кислоты, поскольку сохраняются гуморальные пути стимуляции (что повлекло закономерный отход от селективной проксимальной ваготомии как радикального средства лечения язвенной болезни). Блокаторы H₂-рецепторов гистамина, которые в течение продолжительного периода времени являлись препаратами выбора в терапии кислотозависимых заболеваний, ингибируют гуморальный путь стимуляции и более эффективно тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты и пепсина. Вместе с тем, действие H₂-блокаторов также является парциальным, при их применении париетальная клетка остается чувствительной к действию гастрина и ацетилхолина. Кроме того, в виду особенностей фармакодинамики данные лекарственные средства вызывают «феномен усталости (привыкания) рецепторов», а также «синдром отмены» препарата.

В этой связи в начале 80-х годов прошлого столетия были синтезированы новые соединения, избирательно воздействующие на ключевой и конечный этап выработки соляной кислоты — так называемую протонную помпу (H⁺, K⁺-АТФазу), в силу функционирования которой происходит замена иона водорода на ион калия, ион водорода выходит за пределы париетальной клетки, где связывается с анионом хлора и секретируется в форме хлористоводородной кислоты в просвет желудка. На сегодняшний день ИПП являются самыми мощными подавителями желудочной секреции.

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 не только аспекты клинической эффективности и рентабельности, но также соображения лекарственных взаимодействий и безопасности для пациента, особенно при наличии полиморбидного фона.

В настоящее время в гастроэнтерологической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Широко применяются омепразол (исторически первый — «эталонный» — ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол. Именно эти пять типов ИПП разрешены к применению в Российской Федерации, в США и других развитых странах. Кроме того, существует несколько новых ИПП, находящихся на различных стадиях

разработки и клинических испытаний, среди которых наиболее известен и близок к завершению испытаний — тенатопразол. Вместе с тем, некоторые клиницисты считают, что он не имеет явных фармакодинамических преимуществ перед своими предшественниками и что отличия касаются лишь фармакокинетики действующего вещества [3].

Несмотря на тот факт, что пантопразол был третьим, синтезированным после омепразола и лансопразола ИПП, на фармацевтическом рынке России данный препарат появился относительно недавно. От своих предшественников пантопразол отличается только структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольном кольцах [29]. Тем не менее, данное химическое строение препарата обуславливает несколько иные свойства пантопразола, являясь более стабильным при значениях рН близких к нейтральным. Было показано, что при более широком диапазоне значений рН может увеличиваться селективность накопления препарата в канальцах париетальных клеток, поскольку у более стабильного соединения меньше шансов прореагировать с тиольными группами белков вне париетальной клетки [30]. Пантопразол практически не превращается в активную форму при рН 4, омепразол, эзомепразол и лансопразол — рН 5, когда активация рабепразола еще происходит [10]. Таким образом, пантопразол является наиболее-, а рабепразол — наименее рН-селективным ИПП. Клиническое значение данного обстоятельства трудно переоценить, поскольку блокада протонных помп, расположенных вне обкладочных клеток главных желудочных желез, может вызывать

серьезные осложнения (например, торможение активности нейтрофилов может приводить к увеличению заболеваемости пневмониями, а нарушение созревания остеокластов — к высокому риску перелома шейки бедра, что особенно важно для полиморбидных пациентов пожилого возраста, длительно принимающих неселективные ИПП).

Все ИПП в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы. Метаболизм данных препаратов происходит главным образом в печени при участии цитохрома Р450. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол составляет исключение, поскольку его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь, сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на фармакокинетику других препаратов, метаболизирующихся в печени системой цитохрома Р450 [12]. Данный факт позволяет считать пантопразол наиболее безопасным ИПП, отдавать ему преимущество в случаях, когда необходимо назначать несколько препаратов со сходным путем метаболизма в печени, при этом врач может быть уверен в отсутствии риска развития симптомов передозировки или уменьшении эффекта этих препаратов. Так, по данным зарубежных авторов отмечено, что пантопразол не оказывает влияния на метаболизм глибенкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, клопидогрела, варфарина и других широко используемых лекарственных препаратов [16,20]. Согласно рекомендациям FDA (Food and Drug Administration, США), пантопразол является единственным ИПП, не снижающим

Таблица 1.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИПП [Hubber R. et al., 1996; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C.M., Faulds D., 2000; Yasuda S. et al., 1994]					
Характеристика	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Биодоступность (однократный/ повторный прием)	35-40%/ 65%	80-91%/ 80-91%	77%/ 77%	52%/ 52%	50-64%/ 89%
Связь с белками	95%	98-99%	98%	97%	97%
AUC (мкмоль/л•ч)	1,3±0,3	5,0±1,7	12±3,5	2,0±0,8	5,2±1,4
T _{1/2} (ч)	0,5-1,2	1,3-3,0	1,0-1,9	1,0-2,0	1,0-1,5
T _{стах} (ч)	0,5-3,5	1,5-2,2	2,0-4,0	2,0-5,0	0,5-3,5
Метаболизм через систему цитохрома Р450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки 77-82%, ЖКТ 18-23%	Почки 14-23%, ЖКТ 77-86%	Почки 71-82%, ЖКТ 18-29%	Почки 90%, ЖКТ 10%	Почки 80%, ЖКТ 20%
Частота развития побочных реакций	3-3,4%	1,8-4,1%	1,1-7%	1-5%	2-3,5%

эффективность клопидогрела при их совместном использовании, поскольку предпосылки к его конкурентному метаболизму в печени в отличие от других ИПП являются минимальными. Т.о., пантопразол является препаратом выбора лечения и профилактики желудочно-кишечных осложнений у всех больных, получающих клопидогрел.

Кроме того, ИПП существенно различаются по своей биодоступности (табл 1.). Достаточно высокой и постоянной величиной биодоступности характеризуется пантопразол. При этом важно, что прием пищи и антацидов на биодоступность пантопразола не влияет.

Еще один очень важный фармакокинетический показатель — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC — Area Under the Curve), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [11,29]. После первого приема ИПП наибольший показатель AUC у пантопразола (таб.1). Необходимо отметить, что понимание величины данного показателя имеет важное значение с позиции кратности приема ИПП. Так, омепразол следует назначать 2 раза в день. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопразол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно.

Общеизвестно, что микроорганизм *H.pylori* является одним из основных каузальных факторов в развитии кислотозависимой патологии. В соответствии с современными рекомендациями терапия инфекции *H.pylori* должна обеспечивать высокую частоту эрадикации *H.pylori* (не менее 80%), быть экономически доступной для пациента и хорошо переноситься. Как известно, все ИПП обладают определенным антибактериальным эффектом в отношении *H.pylori* *in vitro* [25]. Вместе с тем, клинические исследования свидетельствуют, что эффективность эрадикации при монотерапии ИПП составляет лишь 2–5% [26], что, безусловно, предопределяет необходимость рассматривать ИПП не с позиции собственно антихеликобактерного эффекта, продемонстрированного *in vitro*, а с оценки их влияния на повышение эффективности антибиотиков, используемых в схемах эрадикации. Для успешного проведения эрадикационной терапии необходимо достичь уровня внутрижелудочного pH не менее 6 ед. Важно подчеркнуть, что антибиотики, используемые в схемах эрадикации, активны только в отношении деацетирующих (вегетативных) форм *H.pylori*, когда pH среды варьирует в диапазоне 6,0–8,0 ед. Отмечено, что концентрация макролидов и амоксицилина после перорального приема в ткани желудка и желудочном соке значительно увеличивается на фоне приема ИПП [18].

С учетом вышеперечисленных особенностей пантопразола от других ИПП, а также зависимости эффективности эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* от выраженности и длительности кислотосупрессии в желудке, весьма актуальным является оценка возможных преимуществ

применения пантопразола при проведении антихеликобактерной терапии. Так, согласно данным Маева И. В. и соавт., эффективность эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при использовании пантопразола достоверно выше (82,9% против 67,1%), чем при использовании дженериков омепразола в схеме тройной эрадикационной терапии первой линии, и полностью соответствует современным требованиям [7]. При этом низкую эффективность эрадикации, полученную у больных в группе омепразол+амоксициллин+кларитромицин, авторы объясняют возможной резистентностью *H.pylori* к кларитромицину, 7-дневной терапией, использованием дженерических препаратов омепразола в схеме терапии, полиморфизмом гена цитохрома P-450 2C19, который в данном исследовании не изучался. Напротив, в группе пантопразол+амоксициллин+кларитромицин целевой уровень эрадикации в 80% был превышен (82,9%), что возможно, по мнению исследователей, обусловлено более прочной молекулярной связью с K+/H+ATФ-азой и, как следствие, более мощным и длительным антисекреторным действием.

В свете вышесказанного отдельного освещения требует вопрос применения ИПП у пациентов, длительно принимающих НПВП, что обусловлено не только нежелательными гастротоксическими эффектами последних (о чем говорилось выше) и необходимостью использования гастропротекторов, но и наличием у большинства пациентов на данном фоне полиборбидных состояний, нередко отягощающих течение друг друга. Согласно рекомендациям Американской ревматологической ассоциации (2002), при высоком риске возникновения повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны на фоне приема НПВП (два и более факторов риска, осложнения в анамнезе) необходимо вместо классических (неселективных) НПВП назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2 в комбинации с ИПП, при наличии одного фактора риска можно ограничиваться только селективным ингибитором ЦОГ-2, а при низком риске (факторов риска нет) — применять классические НПВП. Наибольшую профилактическую и лечебную эффективность в развитии НПВП-гастропатий показывают именно ИПП, что было подтверждено несколькими европейскими рандомизированными клиническими исследованиями: OPPULENT, SCUR, OMNIUM, ASTRONAUT [6,14]. Кроме того, учитывая современные представления о взаимодополняющем влиянии приема НПВП и инфекции *H.pylori* на развитие НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки и риске возникновения осложнений (кровотечений, перфорации), пациентам, планирующим длительный

прием НПВП (в том числе и низкие дозы аспирина), необходимо обязательное проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП, что требует назначения еще как минимум 3-х лекарственных препаратов. Данные обстоятельства диктуют врачу необходимость поиска и назначения оптимального ИПП, обладающего не только клинической эффективностью, но минимальными лекарственными взаимодействиями и высоким профилем безопасности. Именно пантопразол отвечает подобным требованиям.

Как уже было отмечено ранее, в клинической кардиологической практике нередко встречаются схемы сочетанного приема низких доз аспирина и варфарина, либо аспирина и клопидогрела. Механизм повреждающего действия ацетилсалициловой кислоты заключается не только в ЦОГ-1-зависимом ингибировании, но оказывает и непосредственный повреждающий эффект на слизистую ЖКТ. И хотя клопидогрел и варфарин не являются первопричиной гастродуоденальных язв, их фармакологические эффекты могут ухудшить заживление желудочных-кишечных эрозий или изъязвлений, появившихся как следствие применения других лекарств или инфекции *H. pylori*, либо спровоцировать развитие осложнений (кровотечений, перфорации). Учитывая необходимость практически постоянного приема аспирина у большинства пациентов кардиологического профиля, особенно двойной антиагрегантной терапии (а в ряде случаев имеется сочетанный прием аспирина и варфарина) согласно «Алгоритму принятия решения с целью профилактики гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (ACCF (American College of Cardiology Foundation) /ACG (American College of Gastroenterology) /AHA (American Heart Association)» (рекомендации Консенсуса 2008г) необходимо назначение ИПП на весь период приема антиагрегантов и антикоагулянтов. Данные рекомендации обязательны у пациентов, имеющих факторы риска развития гастроинтестинальных осложнений, важнейшими из которых являются: пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП, прием глюкокортикоидов, диспепсия или симптомы рефлюкс-эзофагита.

Как уже подчеркивалось выше, согласно рекомендациям FDA, опубликованным в 2009 г., не рекомендуется одновременный прием омепразола с клопидогрелем из-за особенностей метаболизма последнего и нарушения образования его активной формы (возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме омепразола). Данное заключение было основано на результатах нескольких широкомасштабных исследований, где было выявлено повышение риска повторного острого инфаркта миокарда на 40% у больных, принимавших клопидогрел и ИПП, за исключением, и на этом еще раз хотелось бы акцентировать внимание, пантопразола [20,27].

Двадцатилетний опыт использования ИПП показал, что применение данных лекарственных препаратов не ассоциировано с риском развития серьезных нежелательных явлений. Вместе с тем, побочные эффекты приема ИПП все же встречаются и могут проявляться головной болью, диспептическими явлениями, абдоминальной болью, повышением печеночных трансаминаз, кожными реакциями. При этом, частота отмены составляет по некоторым данным 1–3% [32]. Постоянный прием ИПП может приводить к повышению уровня гастритина у 1% пациентов, чаще с персистенцией инфекции *H. pylori*, что может провоцировать развитие аллергических реакций. Отдельно хотелось отметить и тот факт, что риск развития рака желудка, независимо от дозы принимаемого ИПП и длительности его использования, низкий: 1 случай на 10 тыс. потребителей препаратов [5,17]. При этом, согласно данным D. Y. Graham и соавт. при наличии у пациента *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита, прием ИПП за счет длительного подавления процессов кислотообразования способствует распространению инфекции *H. pylori* на другие отделы желудка и ускорению развития в них атрофических процессов [17].

Данные о возможности повышения риска переломов, развитию остеопороза, бактериальных кишечных инфекций, внебольничной пневмонии при длительном приеме ИПП противоречивы [19,31]. Следовательно, пациенты могут получать ИПП по показаниям столь длительно, сколько требует клиническая ситуация, однако и здесь, как уже оговаривалось, преимущества пантопразола позволяют нивелировать теоретические и потенциальные риски. При достижении клинико-эндоскопической ремиссии и сохраняющейся необходимости дальнейшего приема ИПП, рекомендуется уменьшать дозу до минимально эффективной [13]. По результатам некоторых исследований, наибольшее количество нежелательных явлений зарегистрировано в связи с приемом лансопразола и рабепразола, наименьшее — пантопразола и эзомепразола [28].

И в заключение хотелось бы затронуть вопросы, связанные с широким распространением генерических (воспроизведенных) препаратов, что в полной мере актуально и для ИПП. В последние годы в России из-за низкого уровня жизни населения неоправданно часто применяются генерические препараты, в то время как многие из них имеют значительные различия в биодоступности, биоэквивалентности и терапевтической эффективности по сравнению с оригинальными препаратами, несмотря на схожесть химического состава. Проблема генерических препаратов чрезвычайно актуальна для России, поскольку в РФ отмечается самая большая доля генериков на фармацевтическом рынке (78–95%) [4]. Оригинальные препараты (в отличие от генериков) производятся в соответствии со стандартами GMP (качественной производственной практики) и прошли, помимо фармакокинетического исследования

в различных условиях, расширенные клинические исследования вплоть до IV фазы. Лекарства с идентичным химическим составом могут иметь разное воздействие на организм. Сопоставление и экстраполяция данных по эффективности и безопасности, полученных при исследовании оригинальных препаратов на их генерики, просто недопустимо. Только наличие полной информации о соблюдении требований GMP при производстве генерика, его фармацевтическая, биологическая, а главное, терапевтическая эквивалентность при сравнении с оригинальным препаратом делают обоснованным применение последнего. В противном случае формально выгодные ценовые показатели могут обернуться дополнительными расходами, например, лечение нежелательных побочных явлений или увеличение длительности лечебного курса.

Несмотря на тот факт, что пантопразол появился на российском фармацевтическом рынке относительно недавно, появление его генерических аналогов растет с высокой скоростью. Единственным представителем оригинального пантопразола, представленного в России, является

препарат Контролок. Данный препарат соответствует всем требованиям надлежащей клинической (GCP) и надлежащей производственной практики (GMP), обладает высокой клинической эффективностью и отвечает всем требованиям безопасности применения. Поскольку среди полиморбидных пациентов, использующих в терапии лекарства с раздражающим и повреждающим действием на слизистую верхних отделов ЖКТ, большую часть составляют больные старших возрастных групп, требующие медикаментозной терапии, важно правильно выбрать препарат для профилактики и лечения последствий язвенного влияния лекарственной терапии, либо для лечения любой кислотозависимой патологии, прежде всего ГЭРБ и язвенной болезни. Подобным требованиям отвечает Контролок, важным свойством которого также является отсутствие необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, в том числе при почечной и печеночной недостаточности [11].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гилева В. В., Кветная Т. В., Процаев К. И. и др. Нейроэндокринные аспекты полиморбидной патологии // Сборник материалов 65-й студ. конф. и 36-й конф. мол. уч. СГМА. Смоленск, 2008. С.53–54
2. Гуревич М. А., Мравян С. Р. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. *Болезни сердца и сосудов*. 2007; 3: 38–46
3. Захарова Н. В. Лансопразол: особенности клинической фармакологии ИПП // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2008;3: 205–211
4. Иванов С. Выступление на встрече с членами Общественной палаты. Заседание, посвященное промышленности и инновациям. МГТУ имени Баумана. 2007; 18.05.
5. Исаков В. А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении. *Клиническая фармакология и терапия* 2004;1:26–32;
6. Исаков В. А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение, профилактика // *Клин. Фармакол. Терапия*. 2005;14 (2)
7. Маев И. В., Оганесян Т. С., Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола. 2010; 17–20
8. Лазебник Л. Б. Полиморбидность у пожилых // *Сердце*. 2007;7:25–27
9. Парахонский А. П. Патогенетические основы развития полиморбидности геронтов // *Успехи современного естествознания*. 2009; 7:81–82
10. Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:471–483
11. Bliesath H, Huber R, Hartmann M, et al. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32 (1):44–50
12. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // *Drug Safety*. 2006;29 (9):769–784
13. Coté G. A., Howden C. W. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10 (3):208–14
14. Cullen D., Bardhan K., Eiser M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. // *Aliment. Pharmacol. Therap*. 1998;12:135–140
15. Derry S., Loke Y. K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187
16. Duursema L. et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1995;39 (6):700–703;
17. Graham, D.Y., Genta R. M. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2008;10 (6): 543–547
18. Goddard A. F., Jessa M. G. et al. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996;111:358–367
19. Gulmez S. E. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med*. 2007;167 (9):950–955
20. 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;180:713–718
21. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633–1641
22. Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes // *J. Vasc. Nurs.* — 2006;24 (1): 22–26
23. Meade T. W. Oral anticoagulants in the secondary and primary prevention of myocardial infarction and coronary death. In: *Oral Anticoagulants*. Eds: Poller L, Hirsh J. Arnold, Hodder Headline Group, London 1996: 132–142
24. Midolo P. D., Turnidge J. D., Lambert J. R. Bactericidal activity and synergy studies of proton pump inhibitors and antibiotics against *Helicobacter pylori* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (3):331–337
25. Mirshahi F., Fowler G et al. Omeprazole may exert both a bacteriostatic and a bacteriocidal effect on the growth of *Helicobacter pylori* in vitro by inhibiting bacterial urease activity. *J Clin Pathol* 1998;51 (3):220–224
26. Moldin I. M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztop-Verlag GmbH D-Konstanz. 1998:126–145
27. Norgard N. B., Mathews K. D., Wall G. C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43 (7):1266–74
28. O'Connor H., Sebastian S. The burden of *Helicobacter pylori* infection in Europe // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008; 18 (Suppl. 3): 38–44
29. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors, *Drugs* 2003; 63: 2739–2754
30. Savarino V, Mela GS, Zentilin P et al. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1241–1247
31. Targownik, L. E. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *Canad. Med. Association Journal*. 2008; 179:319–326
32. Thomson A. B. et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors // *World J. Gastroenterol*. 2010;16: P. 2323–2330
33. Yeomans N.D, Lanas A.I, Talley N.J et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 795–801



КОНТРОЛОК —

КОГДА КОНТРОЛЬ
ЖИЗНЕННО
НЕОБХОДИМ

Активное вещество — пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикация *Helicobacter Pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель — при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* — по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит — по 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорецидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушение функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ». 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: март 2013.

Регистрационное удостоверение

Флаконы: ЛРС-004368/08-070608

Таблетки: П №011341/01-280408