

малярийные препараты (гидроксихлорхин 6 мг/кг в день), дапсон (100 мг в день) [3, 23, 24]. Известны случаи эффективной терапии диссеминированной гранулемы изотретиноном, циклоспорином [6, 7, 20]. Из физиотерапевтических методов могут использоваться ПУВА-терапия и ультрафиолетовое излучение Б-спектра.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская, В.В. Применение крема «Псоридерм» в лечении хронических дерматозов / В.В. Козловская // Мед. новости. – 2010. – № 5–6. – С. 83–86.
2. Colcott-Fox, T. Ringed eruption of the fingers / T. Colcott-Fox // Br. J. Dermatol. – 1895. – P. 91–92.
3. Dabski, K. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients / K. Dabski, R.K. Winkelmann // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1989. – Vol. 20. – P. 39–47.
4. *Dermatology* / J. Bologna et al. – Mosby, 2003. – P. 2500.
5. Dubreuilh, W. Eruption circinée chronique de la main / W. Dubreuilh // Ann. Dermatol. Syphiligr. – 1895. – P. 335–338.
6. Fiallo, P. Cyclosporin for the treatment of granuloma annulare / P. Fiallo // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 138. – P. 369–370.
7. Generalized granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with Isotretinoin / M. Sahin et al. // Journ. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2006. – Vol. 20. – P. 111–113.
8. Granuloma annulare following BCG vaccination / C. Houcke-Bruge et al. // Ann. Dermatol. Venerol. – 2001. – Vol. 128. – P. 541–544.
9. Hanna, W.M. Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review / W.M. Hanna, F. Moreno-Merlo, L. Andrighetti // Ultrastruct. Pathol. – 1999. – Vol. 23. – P. 33–38.
10. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases, third ed. / A.B. Ackerman et al. – New York, 2005. – 522 p.
11. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis / C. Perrin et al. // Am. J. Dermatopathol. – 2001. – Vol. 23. – P. 295–298.
12. Little, E. Granuloma annulare / E. Little // Br. J. Dermatol. – 1908. – P. 213.
13. Ma, A. Response of generalized granuloma annulare to high-dose niacinamide / A. Ma, M. Medenica // Arch. Dermatol. – 1983. – Vol. 119. – P. 836–839.
14. Monash, S. Granuloma annulare disseminatum / S. Monash // Arch. Dermatol. Res. – 1932. – P. 122–131.
15. Moyer, D.G. Papular Granuloma Annulare / D.G. Moyer // Arch. Dermatol. – 1964. – Vol. 89. – P. 41–45.
16. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature / M. Kakurai et al. // Int. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 9. – P. 579.
17. O'Brien, J.P. Actinic granuloma. An annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin / J.P. O'Brien // Arch. Dermatol. – 1975. – Vol. 111. – P. 460–466.
18. Owens, D.W. Perforating granuloma annulare / D.W. Owens, R.G. Freeman // Arch. Dermatol. – 1971. – Vol. 103. – P. 64–67.
19. Pseudorheumatoid nodules in adults: a juxta-articular form of nodular granuloma annulare / A. Barzilai et al. // Am. J. Dermatopathol. – 2005. – Vol. 27. – P. 1–5.
20. Ratnavel, R.C. Perforating granuloma annulare: response to treatment with Isotretinoin / R.C. Ratnavel, P.G. Norris // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol. 32. – P. 126–127.
21. Report, C. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report / C. Report // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42. – P. 943–945.
22. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy / N. Levin et al. // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 426–429.
23. Simon, Jr.M. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children / Jr.M. Simon, P. Von den Driesch // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 31. – P. 1064–1065.
24. Steiner, A. Sulfone treatment of granuloma annulare / A. Steiner, H. Pehamberger, K. Wolff // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1985. – Vol. 13. – P. 1004–1008.
25. Umbert, P. Histologic, ultrastructural, and histochemical studies of granuloma annulare / P. Umbert, R.K. Winkelmann // Arch. Dermatol. – 1977. – Vol. 113. – P. 1681–1686.
26. Wolf, F. Generalized granuloma annulare and hepatitis B vaccination / F. Wolf, P. Grezard, F. Berard // Journ. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 1998. – Vol. 8. – P. 435–436.

Поступила 23.03.2011 г.

д.м.н. Бордин Д.С.

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

## Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, частота которого возрастает. Эпидемиологические критерии ГЭРБ выявляются у 10–20% населения стран Западной Европы и Северной Америки [1]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в России (исследование МЭГРЕ) – 13,3% [2]. С ГЭРБ связано ухудшение самочувствия и снижение качества жизни больных, примерно у 1/3 которых выявляется воспаление дистального отдела пищевода (рефлюкс-эзофагит), в ряде случаев ведущее к метаплазии и развитию аденокарциномы пищевода.

Международными рекомендациями (Монреальский консенсус, 2006 г.) предложено следующее определение заболевания: ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих больного симптомов и/или развитие осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога (чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой»), распространяющееся снизу вверх и регургитация (отрыжка содержимым желудка, кислая отрыжка),

а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит [3]. К осложнениям ГЭРБ также относят пептическую язву пищевода, кровотечение, стриктуру, пищевод Барретта и аденокарциному пищевода.

Основными целями лечения ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов заболевания, что обеспечивает улучшение самочувствия и качества жизни больных, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего рефлюкс-эзофагита. Для лечения осложнений и кон-

троля симптомов наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП). Они превосходят блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина, прокинетики, цитопротекторы и плацебо как по темпам заживления эрозий при рефлюкс-эзофагите, так и по эффективности контроля симптомов заболевания [4, 5]. ИПП наиболее эффективно поддерживают эндоскопическую ремиссию ГЭРБ [6]. Большинство исследований демонстрируют, что эффективность сопоставимых доз разных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ примерно одинакова [7, 8].

Лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопroduкции, следствием чего является уменьшение объема и снижение повреждающего эффекта содержимого, поступающего в пищевод (рефлюктанта), что и создает условия для прекращения симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода (рис. 1). Никакого

существенного влияния на моторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта, способствующие возникновению рефлюкса, ИПП не оказывают. Очевидно, что после прекращения их приема происходит восстановление кислотопродукции и нередко все возвращается на круги своя – вновь происходит заброс содержимого желудка в пищевод, вызывающего симптомы и/или повреждение слизистой оболочки пищевода. Поэтому значительная часть больных ГЭРБ, если им показана терапия ИПП, будут нуждаться в них длительно, в ряде случаев постоянно, как это происходит, например, при лечении артериальной гипертензии гипотензивными препаратами. И если у пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ возможна терапия «по требованию», то при эрозивной форме заболевания эффективен только постоянный прием ИПП [9].

ИПП отличаются по скорости наступления клинического эффекта в первые дни лечения, однако ко 2–3-й неделе приема эти отличия утрачиваются. С учетом того, что ИПП назначаются при ГЭРБ длительно, с нашей точки зрения, важна не столько скорость наступления эффекта, сколько безопасность лечения.

Проблема безопасности имеет два аспекта: безопасность ИПП как класса и безопасность отдельных препаратов. Первый аспект мы подробно рассмотрели ранее [10], поэтому оставим его за рамками данной статьи. Отметим только, что сам по себе прием ИПП, как кратковременный, так и длительный, даже в случае употребления высоких доз не ассоциирован с увеличением риска развития рака [11, 12]. Ситуация меняется при наличии у больного инфекции *Helicobacter pylori*. Получены убедительные данные о лекарственном патоморфозе хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, при приеме ИПП. Показано, что на фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori* из антрального отдела на тело желудка. При этом ускоряется развитие атрофического гастрита [13] и, возможно, рака желудка. Поэтому всем больным ГЭРБ, которым планируется лечение ИПП, необходимо проводить диагностику *H. pylori* и при выявлении – эрадикацию [14]. Обсуждается возможность повышения риска развития бактериаль-

ных кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, остеопороза и риска переломов. Опубликованные к настоящему времени данные по этим проблемам противоречивы. Поэтому рекомендации сводятся к тому, что больные должны получать ИПП по показаниям и столь длительно, сколько требует клиническая ситуация. При достижении клинического и/или эндоскопического эффекта, если необходимость приема ИПП сохраняется, по возможности следует уменьшать дозу до минимально эффективной [15].

Прежде чем перейти к обсуждению особенностей отдельных ИПП, напомним, что соляную кислоту вырабатывают париетальные клетки фундального отдела желудка. Итоговый процесс кислотопродукции осуществляется транспортным ферментом H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой (протонной помпой), встроенным в мембрану секреторного канальца. Протонная помпа обеспечивает транспорт протона (H<sup>+</sup>) из цитозоля париетальной клетки в просвет секреторного канальца в обмен на ион K<sup>+</sup>, который осуществляется с затратой энергии АТФ. Ионы Cl<sup>-</sup> диффундируют из париетальной клетки через специфические хлорные каналы, в просвете секреторного канальца взаимодействуют с протоном, в результате чего образуется соляная кислота. В межпищеварительный период мембрана секреторных канальцев содержит лишь незначительное количество протонных помп, которые обеспечивают базальную секрецию. При этом большая часть молекул H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы находится в тубуловезикулах цитоплазмы париетальной клетки и неактивна. После приема пищи происходит стимуляция кислотопродукции. При этом значительная часть тубуловезикул встраивается в канальцевую мембрану, в результате возрастает количество активных протонных помп, обеспечивающих стимулированную секрецию соляной кислоты, однако и при этом около 1/3 протонных помп остается в тубуловезикулах цитоплазмы (т.е. не активны).

Все современные ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах (рис. 2). Препараты ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой, они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через

печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением pH – в секреторных канальцах париетальных клеток. Здесь происходит превращение молекулы ИПП в химически активную форму (сульфенамид), который образует ковалентную связь с SH-группами цистеинов H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все ИПП имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов, при этом каждый ИПП имеет особенности фармакокинетики (см. таблицу), определяющие их индивидуальные свойства. Отметим, что показатели фармакокинетики омепразола и эзомепразола увеличиваются в течение первых дней приема препаратов, после чего достигают плато. У лансопразола, пантопразола и рабепразола эти показатели не меняются.

Время начала и скорость наступления антисекреторного эффекта определяются несколькими факторами. Как отмечено выше, не все протонные помпы обкладочной клетки встроены в мембрану секреторных канальцев (активны) даже в момент стимуляции. ИПП вступает в ковалентную связь и необратимо блокирует только активные помпы. Поскольку все ИПП имеют довольно короткий период полураспада (T<sub>1/2</sub>), их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. В первый прием ИПП ингибируются те протонные помпы, которые активны в данный момент, во второй – те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к 3-м суткам приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [16].

Ведущим показателем, определяющим скорость развития эффекта ИПП, является биодоступность препарата. Наименьшая биодоступность у омепразола: после 1-го приема она составляет 30–40% и повышается до 60–65% к 7-й дозе. В отличие от него биодоступность уже начальной дозы лансопразола составляет 80–90%. Это определяет быстрое начало

**Рисунок 1** Механизмы лечебного действия ИПП при ГЭРБ


действия лансопризола, выявляемое при pH-мониторинге. Так, по данным многоцентрового исследования ЛИДЕР (121 больной ГЭРБ), 1-й прием лансопризола (**Ланзоптол**, **КРКА** (Словения)) в дозе 30 мг оказывает выраженный антисекреторный эффект (время с pH в желудке в течение суток более 4,0 в среднем 71% против 12% исходно,  $p < 0,001$ ), следствием чего является прекращение заброса кислоты в пищевод – нормализация индекса DeMeester (снижение в среднем с 28,3 до 4,3,  $p < 0,001$ ). Клинически это проявляется быстрым уменьшением и купированием симптомов. Уже 1-й прием ланзоптола обеспечил уменьшение выраженности изжоги у 43,1% больных, регургитации – у 36,5%. У 25% больных изжога была купирована к 3-м суткам лечения, у 50% – к 5-м и у 75% – к 8-м суткам. Регургитация у 1/4 больных была купирована ко 2-м суткам, у половины – к 6-м, у 75% – к 9-м суткам [17].

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование эффективности омепразола и лансопризола, проведенное D. Castell и соавт. у 1284 больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом, показало преимущество лансопризола в дозе 30 мг перед омепразолом в дозе 20 мг в скорости уменьшения и купирования симптомов, при этом сроки заживления эрозий пищевода были сходными [18]. Таким образом, большая биодоступность обеспечивает преимущество сопоставимой дозы лансопризола перед омепразолом в купировании симптомов на ранних сроках терапии, которое, впро-

чем, при длительном приеме утрачивается и не отражается на сроках заживления рефлюкс-эзофагита.

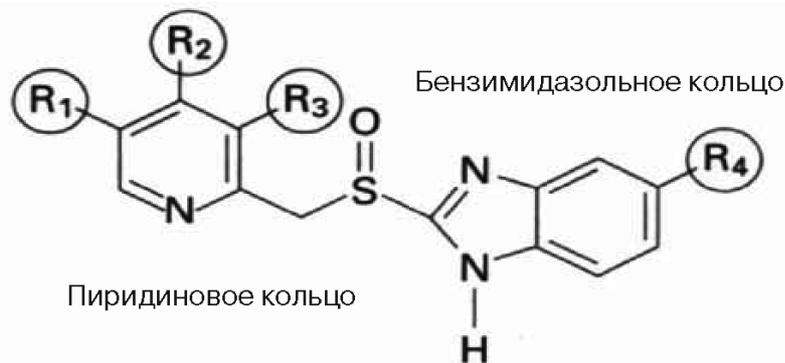
У всех ИПП продолжительность антисекреторного эффекта коррелирует не с концентрацией препарата в плазме крови, а с площадью под фармакокинетической кривой концентрация–время (AUC), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы [19]. После 1-го приема ИПП наибольший показатель AUC зарегистрирован у пантопризола. Площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время после 1-го приема эзомепразола ниже, но она нарастает и к 7-му приему несколько превосходит таковую пантопризола. Показатель AUC омепразола ниже, чем у других ИПП. Клиническое значение данного факта сводится главным образом к кратности приема препаратов. Омепразол следует назначать 2 раза в день. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопризол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно. Очевидно, что у несколько меньшей доли больных это справедливо для лансопризола и рабепразола. Кратность приема препарата в свою очередь связана с проблемой приверженности больного лечению (комплаентности), ведь большинству людей добросовестно выполнять предписание принимать препарат однократно легче, чем 2 раза в день. Особенно с учетом того, что оптимален прием ИПП за 30 мин до приема пищи, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию пре-

парата в крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей. Приверженность лечению и соблюдение режима приема лекарственного средства больным – важнейшие факторы эффективности лечения.

Следующий показатель, отличающий ИПП, – их pH-селективность. Избирательное накопление и быстрая активация всех ИПП происходят только в кислой среде. Скорость их преобразования в активное вещество при повышении pH зависит от значения  $pK_a$  для азота в структуре пиридина. Для пантопризола  $pK_a$  составляет 3,0 для омепразола, эзомепразола и лансопризола – 4, для рабепразола – 4,9 [20]. Это означает, что при pH 1,0–2,0 в просвете секреторных канальцев все ИПП там избирательно накапливаются, быстро превращаются в сульфенамид и действуют одинаково эффективно. При повышении pH трансформация ИПП замедляется: скорость активации пантопризола снижается в 2 раза при pH 3,0 омепразола, эзомепразола и лансопризола – при pH 4,0 рабепразола – при pH 4,9. Пантопризол практически не превращается в активную форму при pH 4,0 омепразол, эзомепразол и лансопризол – при pH 5,0, когда активация рабепразола еще происходит. Таким образом, пантопризол является наиболее pH-селективным, а рабепразол – наименее pH-селективным ИПП [21, 22].

Одними авторами способность рабепразола активироваться в широком диапазоне pH рассматривается как его преимущество, поскольку с ней связывают быстрый антисекреторный эффект [23]. По мнению других, низкая pH-селективность является его недостатком. Дело в том, что сульфенамиды потенциально способны взаимодействовать не только с SH-группами цистеинов протонной помпы, но и с любыми SH-группами организма [24]. Важно отметить, что протонные помпы ( $H^+/K^+$ - или  $H^+/Na^+$ -АТФазы), помимо париетальных клеток, выявлены в клетках других органов и тканей: в эпителии кишечника [25] и желчного пузыря [26], почечных канальцах [27], эпителии роговицы [28], в мышцах [29], клетках иммунной системы (нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах) [30], остеокластах [31] и т.д. Из этого следует, что при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев парие-

Рисунок 2 Химическая структура ИПП



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Омепразол	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Пантопразол	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCHF <sub>3</sub>
Лансопразол	H	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Рабепразол	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H

тальной клетки имеется теоретическая возможность их воздействия на все эти структуры. В клетках организма есть органеллы с кислой средой (лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы), где pH 4,5–5,0, поэтому они могут быть потенциальными мишенями ИПП (в частности, рабепразола). Таким образом, для избирательного накопления именно в секреторных канальцах париетальной клетки рK<sub>a</sub> ИПП должен быть ниже 4,5 [32]. Отличие pH-селективности ИПП обсуждается в качестве патогенетического механизма потенциальных побочных эффектов при длительной терапии ИПП. Так, описана возможность блокирования ими вакуолярной H<sup>+</sup>-АТФазы нейтрофилов, что может повысить восприимчивость больного к инфекциям. В частности, на фоне терапии ИПП описано повышение

риска внебольничной пневмонии, однако такое осложнение наиболее вероятно в начальный период приема ИПП, но не при длительном лечении [33].

Следующей важной проблемой безопасности лечения является возможность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P-450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидантной активности, которое лежит в основе межлекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию на CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразол и, частично, лансо-

празол замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепам, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина [32]. Среди ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P-450, поскольку после инициального метаболизма в этой системе дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфатрансферазы цитозоля. Это объясняет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий пантопразола, чем у других ИПП [33]. Поэтому пантопразол предпочтителен у больных, получающих несколько лекарственных препаратов.

Недавно было обнаружено и активно исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и антиагреганта клопидогрела, широко применяемого при лечении больных ишемической болезнью сердца. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой ее комбинация с клопидогрелом значительно снижает частоту возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ). Для уменьшения риска гастроинтестинальных осложнений больным, получающим такую терапию, назначают ИПП. Клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P-450, в основном CYP2C19. Поэтому прием ИПП, метаболизируемых этим цитохромом, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела.

В 2009 г. были представлены данные, свидетельствующие о том, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть. FDA опубликовала сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме ИПП (омепразола) и о нежелательности использования такой комбинации [36]. Такой вывод был сделан по результатам нескольких широкомасштабных исследований. Одно из них было проведено среди жителей Онтарио в возрасте 66 лет и старше, которые принимали клопидогрел после выписки из больницы после лечения ОИМ. Основную группу составили 734 больных, умерших или повторно госпитализированных с ОИМ в течение 90 дней после выписки из

Таблица Фармакокинетика ИПП

Параметр	Омепразол 20 мг	Эзомепразол 40 мг	Лансопразол 30 мг	Пантопразол 40 мг	Рабепразол 20 мг
Биодоступность, %	30–65	64–89	80–85	77	52
C <sub>max</sub> , мг/л	0,56–1,67		0,75–1,15	1,1–3,1	
AUC, мкмоль/л ч	1,11–2,23	4,32–11,21	5,01	9,93	2,12
T <sub>1/2</sub> , ч	0,5–1,2	1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0
T <sub>max</sub> , ч	0,5–3,5		1,7	1,1–3,1	2,0–5,0

стационара. Группа контроля состояла из 2057 больных, сопоставимых по возрасту и степени кардиального риска. Было выявлено повышение риска повторного ОИМ на 40% у больных, принимавших клопидогрел и ИПП, за исключением пантопразола. Авторы рекомендовали до появления дальнейших данных сопутствующую терапию клопидогрелом и ИПП, кроме пантопразола, по возможности ограничить [37].

В опубликованном в июле 2009 г. обзоре литературы о взаимодействии ИПП и клопидогрела отмечено, что накоплено достаточно данных, свидетельствующих о значимом лекарственном взаимодействии омепразола с клопидогрелом. Относительно взаимодействия с ним других ИПП требуются дальнейшие исследования. При необходимости использования ИПП у больных, принимающих клопидогрел, рекомендовано отдавать предпочтение пантопразолу [38]. В официальном заявлении Европейского медицинского агентства (март 2010 г.) говорится о негативном эффекте и нежелательности совместного приема клопидогрела с омепразолом или эзомепразолом [39].

Накопленные к настоящему времени сведения позволяют заключить, что особенности метаболизма в системе цитохромов P-450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения синхронно протекающих заболеваний. Это положение зафиксировано в 4-м Московском соглашении по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний [14].

Данные эпидемиологических исследований и, в частности, исследование МЭГРЕ свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ увеличивается с возрастом. Если у респондентов до 44 лет количественные признаки ГЭРБ выявляются в 10,8% случаев, то после 60 лет – в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность ГЭРБ достигает 24% [2]. У больных пожилого возраста, как правило, наблюдается несколько хронических заболеваний. Так, по данным А.А. Машаровой (2008 г.), у 59,3% пожилых больных ГЭРБ выявляется артериальная гипертензия, у 41,1% – ишемическая болезнь сердца. Таким образом, значи-

тельное число пожилых больных ГЭРБ нуждается в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Если для лечения ГЭРБ у такого больного необходимо использовать ИПП, то с учетом профиля лекарственного взаимодействия предпочтение следует отдавать пантопразолу, например Нольпазе (КРКА (Словения)).

Известны клинические ситуации, когда больные, особенно пожилые, испытывают затруднение при проглатывании лекарственных препаратов в форме капсул, поскольку они довольно большие. При этом в большинстве случаев капсулы ИПП нельзя открывать, так как лекарственное вещество не должно контактировать с кислой средой желудка. Исключением являются капсулы, содержащие пеллеты (Ультоп и Ланзоптол, КРКА (Словения)). Таким пациентам следует назначать ИПП в таблетках (пантопразол, рабепразол), извлеченные из капсул пеллеты или растворимые формы (эзомепразол МАПС).

Резюмируя изложенное, отметим, что ИПП наиболее эффективны для лечения рефлюкс-эзофагита и контроля симптомов ГЭРБ. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. На ранних сроках терапии определенные преимущества в скорости наступления эффекта имеет лансопризол, что потенциально повышает приверженность больного лечению. Вместе с тем, поскольку ИПП при ГЭРБ назначаются длительно, большее значение имеет не столько скорость наступления эффекта, сколько безопасность лечения. Наибольшая рН-селективность и наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола обеспечивают его безопасность при длительном приеме, особенно при необходимости лечения сопутствующей патологии (полифармации).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. et al. // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 710–717.
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 6. – С. 4–12.
3. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
4. Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 4. – CD002095.
5. Holtmann G., Adam B., Liebrechts T. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (Suppl. 8). – P. 24–27.
6. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease

- (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. – Issue 2. – Chichester, 2009.
7. Thomson A.B. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2000. – Vol. 2, N 6. – P. 482–493.
  8. Moreira Dias L. // *Clin. Drug Investig.* – 2009. – Vol. 29 (Suppl. 2). – P. 3–12.
  9. Pace F., Tonini M., Pallotta S. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 195–204.
  10. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 9. – С. 3–8.
  11. Исаков В.А. // *Клин. фармакол. и тер.* – 2004. – № 1. – С. 26–32.
  12. Бордин Д.С., Машарова А.А., Лазебник Л.Б. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 4. – С. 36–38.
  13. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17, N 2. – P. 193–200.
  14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 5. – С. 113–118.
  15. Cote G.A., Howden C.W. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2008. – Vol. 10, N 3. – P. 208–214.
  16. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (Suppl. 2). – S 226–242.
  17. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 7. – С. 112–120.
  18. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91, N 9. – P. 1749–1757.
  19. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. – М., 2001. – 304 с.
  20. Захарова Н.В. // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол.* – 2008. – № 3. – С. 205–211.
  21. Moidin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. – Konstanz, 1998. – P. 126–145.
  22. Bardou M., Martin J. // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 471–483.
  23. Надинская М.Ю. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – № 1. – С. 2–12.
  24. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, N 36. – P. 22438–22446.
  25. Spicer Z., Clarke L.L., Gawenis L.R., Shull G.E. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281, N 6. – G1369–1377.
  26. Marteau C., Sastre B., Iconomidis N. et al. // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 11, N 6. – P. 997–1002.
  27. Wang W.H., Giebisch G. // *Pflugers Arch.* – 2009. – Vol. 458, N 1. – P. 157–168.
  28. Bonanno J.A. // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260 (3 Pt 1). – P. 618–625.
  29. McDonough A.A., Youn J.H. // *Semin Nephrol.* – 2005. – Vol. 25, N 5. – P. 335–342.
  30. Zedtwitz-Liebenstein K., Wenisch C., Patruta S. et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 1118–1122.
  31. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K., Abe K. // *Calcif. Tissue Int.* – 1993. – Vol. 53. – P. 21–25.
  32. Лапина Т.Л. // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2009. – № 4. – С. 22–28.
  33. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, N 6. – P. 391–398.
  34. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. // *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29, N 9. – P. 769–784.
  35. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. // *Drugs*. – 2003. – Vol. 63, N 1. – P. 101–133.
  36. Cryer B. // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 38, N 2. – P. 289–303.
  37. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. // *CMAJ*. – 2009. – Vol. 180, N 7. – P. 713–718.
  38. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 43, N 7. – P. 1266–1274.
  39. European Medicines Agency, 17 March 2010, EMA/174948/2010; Public statement: Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines // <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

Поступила 12.01.2011 г.

Статья предоставлена  
Представительством АО «КРКА, tovarna  
zdravil, d.d., Novo mesto» (Словения)  
в Республике Беларусь.