

Ю.М. Дронова, В.В. Белесикова
**ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ
ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ
У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. клинической фармакологии

Резюме. Применение антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца сопряжено с повышенным риском гастроудоденальных кровотечений. Наиболее эффективным методом предупреждения данных осложнений является назначение ингибиторов протонной помпы. Как показало исследование, выбор пантопразола в качестве профилактического средства был рациональным в связи с низким риском лекарственного взаимодействия с клопидогрелем. В исследуемой группе больных (n=200) была отмечена невысокая частота необоснованного применения пантопразола – в 4,5% случаев. Препарат применяли у пациентов со стабильной ИБС, получавших монотерапию антиагрегантом и имевших один малый фактор риска желудочно-кишечных осложнений – сопутствующее заболевание ГЭРБ или возраст 60 лет и старше, т.е. низкий риск желудочно-кишечных кровотечений. При этом ошибочные назначения ИПП в 3,5 раза чаще отмечались у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с лицами более молодого возраста. Необходимо более четко соблюдать рекомендации по определению показаний для профилактического назначения ИПП пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию, особенно пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, желудочно-кишечные кровотечения, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

Актуальность. Несмотря на прогрессивное развитие эффективных методов диагностики и лечения, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и причин смертности. В последнее время отмечается четкая тенденция дальнейшего роста сердечно-сосудистых заболеваний. В значительной мере это объясняется глобальным процессом старения человечества и высокой частотой кардиологической патологии среди лиц пожилого и старческого возраста [1, 2].

Одной из наиболее значимых проблем в практике кардиолога является назначение антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). С одной стороны, назначение данной группы лекарственных средств является патогенетически обоснованным и жизненно необходимым подходом в лечении таких пациентов, а с другой стороны применение антиагрегантов сопряжено с повышенным риском возникновения кровотечений. Так, использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в суточных дозах 75 - 100 мг в 2 - 4 раза увеличивает риск эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Поэтому одной из эффективных мер профилактики гастроудоденальных кровотечений при приеме антиагрегантов является назначение антисекреторных препаратов, прежде всего из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). И здесь можно столкнуться с двумя противоположными проблемами: с одной стороны -

недооценка лечащим врачом риска кровотечения и неназначение антисекреторного средства, с другой стороны – гипердиагностика риска гастродуоденальных осложнений антитромбоцитарной терапии и необоснованное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) на длительный срок [4,5]. Последняя ситуация тоже представляет интерес, поскольку помимо неоправданных финансовых затрат, согласно различным литературным данным, длительное использование ИПП является нежелательным с точки зрения повышения частоты возникновения неблагоприятных побочных эффектов, таких как гипофосфатемия, остеопороз, синдром избыточного бактериального роста [6, 7, 8, 9].

Целью данного исследования явилась оценка рациональности назначения ИПП у пациентов с ИБС с целью профилактики гастродуоденальных кровотечений на фоне проведения антитромботической терапии.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 200 историй болезни пациентов кардиологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Воронежа», находившихся на стационарном лечении в 2020 - 2021 гг. Основной диагноз – стабильная ишемическая болезнь сердца. На долю пациентов мужского пола приходилось 66% всех исследованных случаев, женского - 34%. Больные были разделены по возрасту на две группы: среднего возраста – 37 - 59 лет (n=82, 41%) и старшего возраста 60 лет старше (n=118, 59%). В каждой возрастной группе пациенты распределены на три подгруппы: с диагнозом изолированная стенокардия (напряжения или вазоспастической); с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) или после стентирования (ПС) давностью до года; с ПИКС или ПС давностью до года в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). В группе пациентов 37 - 59 лет больные со стенокардией составили 67%, с ПИКС или ПС до года - 13%, с ПИКС и ПС до года в сочетании с ФП - 20%. В возрастной группе 60 лет и старше на долю пациентов каждой из перечисленных подгрупп приходилось 42%, 25% и 33% соответственно. Все пациенты со стенокардией получали АСК в дозе 100 мг в виде монотерапии. Пациенты с ПИКС и ПС в течение года получали АСК в дозе 75 мг в составе двойной антиагрегантной терапии. Пациенты с ПИКС и ПС сроком до года в сочетании с ФП получали АСК в дозе 75 мг в составе двойной (1 антиагрегант (АСК) и пероральный антикоагулянт) или тройной антитромботической терапии (2 антиагреганта (АСК+клопидогрел) и пероральный антикоагулянт). С целью профилактики гастродуоденальных кровотечений на фоне приема АСК пациентам назначался ИПП пантопразол. Для оценки рациональности назначения ИПП использовался алгоритм действий для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов,

получающих антитромбоцитарные препараты [4]. В каждой группе пациентов рассчитывали процент случаев необоснованного применения ИПП (см. таблицу).

Таблица – Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при назначении антитромбоцитарных препаратов и определение показаний для назначения ИПП [4].

Существенные факторы риска	Малые факторы риска
Язвенная болезнь с осложнениями в анамнезе	Возраст 60 лет и старше
Язвенная болезнь в анамнезе (без кровотечения)	Одновременный прием глюкокортикостероидов
Кровотечение из ЖКТ	Диспепсия
Двойная антитромбоцитарная терапия	ГЭРБ
Сопутствующая терапия антикоагулянтами или НПВС	
Профилактическая тактика	
Назначение ИПП при наличии 1 и более факторов риска	Назначение ИПП при наличии 2 и более факторов риска
При язвенной болезни в анамнезе, в том числе с осложнениями, проведение теста на <i>H. pylori</i> и лечение при его обнаружении	

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ лекарственных назначений в исследуемой группе пациентов (n=200) выявил, что в качестве средства профилактики гастродуоденальных кровотечений использовался ИПП пантопразол, который назначался в 72,5% случаев (n=145). При этом оценка риска желудочно-кишечных кровотечений показала, что высокий риск гастродуоденальных осложнений в связи с приемом антитромбоцитарных препаратов и показания к профилактическому приему антисекреторных препаратов имели 68% больных (n=136). Таким образом, частота ошибочных назначений пантопразола во всей исследуемой группе составила 4,5%.

В соответствии с вышеприведенными факторами риска гастродуоденальных кровотечений в группе пациентов в возрасте от 37 до 59 лет (n=55) со стенокардией, получавших монотерапию антиагрегантами, в 25% случаев (14 пациентов) отмечался высокий риск кровотечений из ЖКТ и соответственно имелись показания для назначения ИПП, у 75% больных (n=41) необходимости профилактического применения ИПП не было. Анализ лекарственных назначений выявил, что пациентам рассматриваемой группы пантопразол назначался несколько чаще – в 29% случаев (n=16). Среди них были два пациента с ошибочным назначением ИПП, имевшие один малый фактор риска – ГЭРБ. Таким образом, частота необоснованного применения ИПП в группе пациентов со стенокардией от 37 до 59 лет составила 4%.

Согласно вышеприведенному алгоритму в группе больных со стенокардией в возрасте от 60 до 83 лет (n=49) назначение ИПП было необходимо в 49% случаев (n=24) вследствие наличия больших факторов риска у 13 пациентов (язвенный анамнез, одновременный прием НПВС), двух и более малых факторов риска у 11 пациентов (возраст 60 лет и более в сочетании с ГЭРБ, терапией ГКС). Соответственно у 51% пациентов данной группы (n=25) не было показаний для назначения ИПП. Анализ лекарственных назначений выявил, что в данной группе больных пантопразол применялся чаще - в 63% случаев. Среди них были 7 пациентов, имевших один малый

фактор риска – возраст 60 лет и старше. Соответственно данные больные не имели показаний для профилактического назначения ИПП, и назначение пантопразола было неоправданным. Таким образом, частота необоснованного применения ИПП в группе пациентов со стенокардией от 60 до 83 лет составила 14%.

Все пациенты с ПИКС или ПС давностью до 12 месяцев, в том числе с ФП, получали двойную антиагрегантную или комбинированную (тройную/двойную) антитромботическую терапию. Риск желудочно-кишечных кровотечений у этих больных оценивался высоким, поэтому всем пациентам было показано профилактическое назначение ИПП независимо от возраста (возрастная группа 37-59 лет (n=27); возрастная группа 60-89 лет (n=69). Анализ лекарственных назначений в рассматриваемой группе больных показал, что ИПП назначались во всех случаях независимо от возрастной категории. Необоснованное назначение пантопразола у данных пациентов не отмечалось.

Таким образом, в группах пациентов с ПИКС и ПС давностью до года, в том числе в сочетании с ФП, независимо от возраста ИПП назначались исключительно по показаниям в соответствии с приведенным алгоритмом [4].

В группе пациентов (37-59 лет) со стенокардией, получавших терапию одним антиагрегантом, отмечалась самая минимальная потребность в назначении ИПП с профилактической целью – в 25% случаев. Это обусловлено меньшей частотой встречаемости факторов риска гастродуоденальных кровотечений у лиц более молодого возраста. В подавляющем большинстве случаев ИПП назначались по показаниям. Частота необоснованного применения ИПП была минимальной и отмечалась у 4% пациентов вследствие неверной интерпретации одного малого фактора риска, в частности сопутствующей патологии - ГЭРБ.

Пациентам со стенокардией, получавшим терапию одним антиагрегантом, в возрасте от 60 до 83 лет требовалось более частое назначение ИПП – в 49% случаев, что объясняется большей частотой встречаемости факторов риска гастродуоденальных кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста. В большинстве случаев ИПП назначались обоснованно, однако у 14% пациентов пантопризол был назначен без показаний вследствие неправильной трактовки одного малого фактора риска – возраст 60 лет и старше. Следует отметить, что длительное применение ИПП не рекомендовано, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста в связи с более высокой частотой нежелательных побочных реакций [10].

Необоснованные назначения ИПП отмечались у пациентов со стенокардией, получавших один антиагрегант, в связи с неправильной трактовкой малых факторов риска желудочно-кишечных кровотечений. При этом частота ошибочных назначений ИПП во всей исследуемой группе пациентов (n=200) была небольшой и составила 4,5%.

Следует отметить рациональность выбора пантопразола в качестве средства профилактики желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе комбинированной антитромботической терапии. Несмотря на

то, что данный препарат метаболизируется с участием CYP2C19, он не оказывает значимого влияния на антиагрегантную активность клопидогрела, в отличие от других ИПП, таких как омепразол, лансопразол [11, 12]. Кроме того, пантопразол обеспечивает более стабильный антисекреторный эффект, в меньшей степени подверженный влиянию генетических и популяционных факторов, определяющих особенности фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата, в отличие от широко применяемого омепразола [13, 14, 15].

Таким образом, проведенное исследование показало, что назначение ИПП пациентам с ИБС с целью предупреждения гастродуоденальных кровотечений в основном проводилось в соответствии с современными рекомендациями [3,4,5]. Выбор пантопразола в качестве средства профилактики желудочно-кишечных осложнений был рациональным, так как данный препарат не оказывает значимого влияния на активность клопидогрела, а антисекреторный эффект менее зависим от генетических особенностей пациента. В целом, во всей исследуемой группе больных (n=200) была отмечена невысокая частота необоснованного применения ИПП – в 4,5% случаев. Препарат назначался пациентам со стабильной ИБС, получавшим монотерапию антиагрегантом и имевшим один малый фактор риска желудочно-кишечных осложнений – сопутствующее заболевание ГЭРБ или возраст 60 лет и старше, т.е. низкий риск желудочно-кишечных осложнений. При этом ошибочные назначения ИПП в 3,5 раза чаще отмечались у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с лицами более молодого возраста.

Выводы. Исходя из полученных данных, следует более четко соблюдать рекомендации по определению показаний для назначения ИПП с целью профилактики гастродуоденальных кровотечений при проведении антитромботической терапии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. При этом наличие одного малого фактора риска кровотечений не должно рассматриваться как показание для назначения ИПП. Для принятия правильного решения в пользу назначения антисекреторного препарата малые факторы должны учитываться только в совокупности с другими факторами риска кровотечений.

Литература.

1. Возможности лечения аспирин-индуцированных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / Н.Ю. Боровкова, М.В. Буянова, Т.Е. Бакка [и др.]. – Текст : электронный // Клиническая медицина. – 2020. – 98(3). – С. 231 – 235. – URL: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235> (дата обращения: 17.12.2021).
2. Чазова И.Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Аналитический вестник. - 2015. - №44 (597). - С. 4 - 8.
3. Корнеева О.Н. Профилактика желудочно-кишечных осложнений при приеме антитромбоцитарных препаратов / О.Н. Корнеева, О.М. Драккина // Доказательная гастроэнтерология. – 2012. - №2. – С. 77 – 82.
4. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:1123–34.
5. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, et al. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug

optimisation. *Dig Liver Dis* 2020;52:862–8.

6. Пиманов С.И. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, Е.А. Дикарева // *Медицинский совет*. – 2018. – №3. – С. 26-31.

7. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2019;98:e17788.

8. Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther* 2017;34:1070–86.

9. Corsonello A, Lattanzio F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: are they safe? *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:353–60.

10. Остроумова О.Д. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста / О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев, Г.С. Краснов // *Лечебное дело*. – 2018. – №4. – С. 7-18.

11. Дронова Ю.М. Оценка лекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы у больных с коморбидной патологией / Ю.М. Дронова, Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, Г.В. Автономова // *Тезисы XXII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство»*. – Москва, 2015. – С.37.

12. Zou D, Goh K-L. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1152–9.

13. Мирзаев К.Б. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев // *Молекулярная медицина*. – №1. – 2014. – С. 13-21.

14. Кареева Е.Н. /Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп // *Российский медицинский журнал*. – №4. – 2021. – С. 68-73.

15. Леонова М.В. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / М.В. Леонова // *Медицинский совет*. – №17. – 2015. – С. 96-102.

Abstract.

Yu.M. Dronova, V.V. Belesikova

EVALUATION OF THE RATIONALITY OF PRESCRIBING PROTON PUMP INHIBITORS IN CARDIOLOGICAL PATIENTS

Voronezh State Medical University, Dep. of Clinical Pharmacology

The use of antiplatelet drugs in patients with coronary heart disease is associated with an increased risk of gastroduodenal bleeding. The most effective method of preventing these complications is the appointment of proton pump inhibitors. As the study showed, the choice of pantoprazole as a preventive agent was rational due to the low risk of drug interaction with clopidogrel. In the study group of patients (n=200), a low frequency of unjustified use of pantoprazole was noted - in 4.5% of cases. The drug was used in patients with stable coronary artery disease who received monotherapy with an antiplatelet agent and had one small risk factor for gastrointestinal complications - concomitant GERD disease or age 60 years and older, that is a low risk of gastrointestinal bleeding. At the same time, erroneous prescriptions of PPI were 3.5 times more common in patients of the older age group compared with younger people. It is necessary to more clearly follow the recommendations for determining indications for the prophylactic administration of PPI to patients receiving antiplatelet therapy, especially elderly and senile people.

Keywords: antiplatelet drugs, gastrointestinal bleeding, proton pump inhibitors, pantoprazole.

References.

1. Possibilities of treatment of aspirin-induced lesions of the stomach and duodenum in patients with chronic ischemic heart disease / N.Y. Borovkova, M.V. Buyanova, T.E. Bakka [et al.]. - Text: electronic // *Clinical Medicine*. – 2020. – 98(3). – P. 231 - 235. - URL: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-231-235> (date of application:17.12.2021).

2. Chazova I.E. Experience of combating cardiovascular diseases in Russia / I.E. Chazova, E.V. Oshchepkova // *Analytical Bulletin*. - 2015. - №44 (597). - P. 4-8.

3. Korneeva O.N. Prevention of gastrointestinal complications when taking antiplatelet drugs / O.N. Korneeva, O.M. Drapkina // *Evidence-based gastroenterology*. - 2012. - No. 2. - P. 77 - 82.

4. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:1123–34.

5. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, et al. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. *Dig Liver Dis* 2020;52:862–8.
6. Pimanov S.I. Antisecretory therapy: convincing benefits and potential risks / S.I. Pimanov, E.V. Makarenko, E.A. Dikareva // *Medical Council*. - 2018. - No. 3. - P. 26-31.
7. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2019;98:e17788.
8. Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther* 2017;34:1070–86.
9. Corsonello A, Lattanzio F. Cardiovascular and non-cardiovascular concerns with proton pump inhibitors: are they safe? *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:353–60.
10. Ostroumova O. D. of Possible unwanted side effects of proton pump inhibitors in patients of elderly and senile age / O. D. Ostroumova, A. P. Pereverzev, G. S. Krasnov // *medicine*. – 2018. - No. 4. – P. 7-18.
11. Dronova, Y. M. Assessment of drug interactions of proton pump inhibitors in patients with comorbid pathology / Y. M. Dronova, Yu. N. Chernov, G. A. Batishcheva, G. V. Avtomov // *Theses of the XXII Russian National Congress "Man and Medicine"*. - Moscow, 2015. - P.37.
12. Zou D, Goh K-L. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1152–9.
13. Mirzaev K.B. Ethnic features in the Russian Federation of polymorphism of the gene SUR2C19 associated with impaired response to clopidogrel / K.B. Mirzaev, D.A. Sychev, D.A. Andreev // *Molecular medicine*. - No. 1. - 2014. - P. 13-21.
14. Kareeva E.N. /Pharmacogenetic management of the effectiveness and safety of proton pump inhibitors // *Russian Medical Journal*. - No. 4. - 2021. - P. 68-73.
15. Leonova M.V. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors / M.V. Leonova // *Medical advice*. - No. 17. - 2015. - P. 96-102.

Сведения об авторах: Юлия Михайловна Дронова – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Белесикова Валерия Валерьевна – студентка Минздрава России.