

Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы

А.Е. Каратеев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev
aekarateev@rambler.ru

Поступила 21.02.13

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – важнейший класс препаратов, используемых для терапии «кислото-зависимых» заболеваний и состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ревматологической практике ИПП являются незаменимым средством для лечения и профилактики патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей на фоне приема противоревматических (прежде всего нестероидных противовоспалительных) препаратов. ИПП отличаются удобством применения, эффективностью и отличной переносимостью. Тем не менее они способны вызывать ряд серьезных «класс-специфических» нежелательных реакций. Некоторые из этих осложнений – такие как прогрессирование остеопороза и влияние на метаболизм метотрексата – могут иметь большое значение для ревматологической практики. Настоящий обзор представляет собой критический анализ имеющихся данных литературы по вопросу безопасности ИПП и оценку соотношения риска и пользы при их назначении.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, нежелательные реакции, кишечные инфекции, пневмония, *Helicobacter pylori*, остеопороз, метотрексат, клопидогрель.

SIX STABS IN THE BACK OF PROTON PUMP INHIBITORS

A.E. Karateev

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most important class of drugs used for the therapy of acid-dependent diseases and states of the gastrointestinal tract (GIT). In rheumatologic practice, PPIs are an essential drug to treat and prevent upper GIT pathology occurring with the intake of antirheumatic (above all nonsteroidal anti-inflammatory) drugs. PPIs are noteworthy for ease of use, efficacy, and excellent tolerability. Nevertheless, they are able to cause a number of serious class-specific adverse reactions. Some of these complications, such as osteoporosis progression and metabolic effect of methotrexate, may be of great importance for rheumatologic practice. This review is a critical analysis of the data available in the literature on the safety of PPIs and a risk-benefit assessment when they are used.

Key words: proton pump inhibitors, adverse reactions, enteric infections, pneumonia, *Helicobacter pylori*, osteoporosis, methotrexate, clopidogrel.

Человечество должно быть очень благодарно создателям ингибиторов протонной помпы (ИПП). Ведь с появлением этой лекарственной группы стало возможным решение многих глобальных медицинских задач. Благодаря внедрению в клиническую практику ИПП и эрадикации *Helicobacter pylori* (необходимым компонентом которой являются ИПП) ушла в прошлое проблема «язвенной болезни». Из хронического заболевания, требующего длительного лечения, а нередко – вмешательства хирурга, «язвенная болезнь» превратилась в амбулаторную патологию, терапия которой в большинстве случаев заключается в проведении одного короткого курса комбинированной антихеликобактерной терапии. Широкое использование ИПП позволило существенно улучшить качество жизни людей, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), эффективно лечить и предупреждать ее опасные осложнения – развитие эрозий, язв, кровотечения и стриктуры пищевода. ИПП рассматриваются сегодня большинством ведущих экспертов и практикующих врачей как единственное приемлемое средство для лечения и профилактики осложнений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также антиагрегантных средств, используемых для предупреждения сосудистых тромбозов. При неязвенной дис-

пепсии – чрезвычайно распространенном в современном мире страдании – ИПП «работают» наилучшим образом, обеспечивая быстрое и стойкое купирование неприятных симптомов [1–5].

На сегодняшний день ИПП – один из наиболее востребованных классов лекарств, что, несомненно, четко подтверждает их клинические преимущества. Так, в 2012 г. в США представитель группы ИПП Нексиум® (Эзомепразол, АстраЗенека) вошел в пятерку самых продаваемых лекарств: он был выписан 26 546 000 американцев. При этом по уровню коммерческого успеха он занял первое место – на его покупку было затрачено 5 638 773 000 \$ (!) [6].

Главные достоинства ИПП, определяющие их популярность (помимо хорошо доказанной, не вызывающей сомнений эффективности), – удобство применения и превосходная переносимость. Однако повсеместное использование ИПП (нередко совершенно бесконтрольное, чему способствует выпуск некоторыми фирмами «низкодозных» безрецептурных форм этих препаратов) начинает вызывать серьезное беспокойство организаторов медицины. Дело в том, что превосходная переносимость ИПП все не означает их полной безопасности – это разные вещи. И речь идет, разумеется, не об «обычных» для любых лекарств (даже

для витаминов) побочных эффектах, связанных с аллергическими реакциями или идиосинক্রазией. Проблема заключается в «класс-специфических» осложнениях, связанных с их основным фармакологическим действием.

Как известно, ИПП представляют собой ингибиторы H^+K^+ -АТФазы («протонного насоса») – фермента, отвечающего за выработку соляной кислоты обкладочными клетками париетальных желез желудка. Поскольку «протонный насос» является конечным звеном в этом процессе, прекращение его работы обеспечивает стойкое повышение рН желудка, снижая до минимума повреждающее действие НСІ, которое играет ключевую роль в развитии «ксилото-зависимых» заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1].

Но едва ли можно думать, что стойкое повышение рН в желудке абсолютно безразлично для человеческого организма. В частности, одной из наиболее важных функций кислотно-пептического фактора является подавление патогенной и условно-патогенной флоры, попадающей в ЖКТ. Поэтому длительная антисекреторная терапия неизбежно повышает риск развития бактериальных инфекций – как ЖКТ, так и иных органов и систем. Соляная кислота желудочного сока также необходима для поддержания растворимости ионов кальция. При повышении рН она существенно снижается, а следовательно, замедляется процесс всасывания этого вещества, что создает предпосылки для прогрессирования снижения массы костной ткани и развития остеопороза [7].

«Класс-специфические» побочные эффекты ИПП, помимо глубокого подавления кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП – H^+K^+ -АТФаза париетальных клеток – является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент–вакуолярная H^+ -АТФаза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. М. Suzuki и соавт. [7] суммировали данные по механизмам действия этих ферментов (см. таблицу). Как видно, при назначении ИПП могут пострадать такие важнейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидификация мочи.

В настоящее время накоплен большой клинический материал, показывающий связь между приемом ИПП и опасностью возникновения острых кишечных инфекций. Так, серьезные доказательства получены в отношении патологии, вызываемой *Clostridium difficile*. М. Choudry и соавт. [8] сообщили, что из 138 случаев острой клостридиальной инфекции, подтвержденной наличием токсина *C. difficile* в кале, зафиксированных авторами в течение 4 мес, 88 (64%) эпизодов возникли на фоне лечения ИПП [8]. S. Dial и соавт. [2], наблюдавшие когорту из 1187 больных, получавших антибиотики, выявили 81 (6,8%) эпизод диареи, вызванной клостридиями. Мультивариантный анализ показал, что использование ИПП удваивало риск развития этого осложнения – отношение шансов (ОШ) составило 2,1 (95% ДИ 1,2–5,5). Исследование случай–контроль (122

эпизода острой клостридиальной инфекции и 244 эпизода – контроль, соответствующий по возрасту, полу и получаемой терапии), представленное S. Jaytilaka и соавт. [10], подтверждает эти данные. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП – ОШ 2,75 (95% ДИ 1,68–4,25), но не Н2-блокаторов – ОШ 0,95 (95% ДИ 0,39–2,34).

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующих значение данной проблемы, явилось эпидемиологическое исследование А. Akhtar и соавт. [11]. За 9-летний период они собрали информацию о 640 больных с установленным диагнозом клостридиальной диареи. 576 (90%) из этих пациентов получали антибиотики, 35 (5%) – химиотерапию. Сформировав соответствующую по полу и возрасту контрольную группу из 650 больных, получавших аналогичную терапию (83% антибиотики, 6% – химиотерапию), исследователи выявили явное отличие в частоте использования ИПП. Их получали 45% больных с клостридиальной диареей и лишь 29% больных контрольной группы (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,6–2,6).

S. Dial и соавт. [12], проведя в 2005 г. метаанализ всех доступных источников, суммировали риск инфекции *C. difficile* у получавших ИПП. ОШ составило 2,9 (95% ДИ 2,4–34), т. е., по мнению авторов, взаимосвязь абсолютно очевидна. Авторами отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП – за последние 10 лет – суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла. Так, если в 1994 г. отмечался один эпизод этого опасного осложнения на 100 тыс. жителей, то в 2004 г. – 22 на 100 тыс. (!). Очевидно, что вина за это не может быть возложена на широкое применение антибиотиков, которые вошли в клиническую практику еще в 40–50-е годы прошлого века.

Четко подтверждает взаимосвязь между терапией ИПП и развитием клостридиальной диареи недавняя работа S. Janarthanan и соавт. [13], которые провели метаанализ 23 исследований, в которых изучалась эта проблема (суммарно около 300 тыс. пациентов). Использование ИПП ассоциировалось с повышением риска инфекции *C. difficile* более чем в 1,5 раза – ОШ 1,69 (95% ДИ 1,4–1,97).

Тяжелые нарушения микробного равновесия в ЖКТ, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, разумеется, только инфекцией *C. difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов – в частности, сальмонеллы и кампилобактера. Так, J. Leonardo и соавт. [14] провели метаанализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучалась взаимосвязь между приемом ИПП и инфекцией *C. difficile*,

H^+ -АТФаза в организме человека [7]

Вид H^+ -АТФазы	Париетальная H^+/K^+ -АТФаза	Вакуолярная H^+ -АТФаза
Расположение	Желудок (париетальные клетки)	Остеокласты Лейкоциты Эпителиальные клетки почек
Физиологическая роль	Секреция НСІ	Костная резорбция Фагоцитоз Ацидификация мочи

и 6 работ (всего 11 280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в том числе сальмонеллеза и кампилобактериоза. Риск развития последних оказался достаточной высок – ОШ 3,33 (95% ДИ 1,84–6,02). Этот риск оказался даже выше, чем вероятность развития клостридиальной диареи, – ОШ 1,96 (95% ДИ 1,28–3,0; рис.1).

Данную закономерность подтверждает более позднее масштабное исследование случай–контроль L. Garsia Rodrigex и соавт. [15], включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тыс. лиц в качестве соответствующего контроля. ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза – ОШ 2,9 (95% ДИ 2,5–3,5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП – ОШ 5,0 (95% ДИ 2,7–9,3). Интересно, что прием H2-блокаторов не ассоциировался с нарастанием частоты гастроэнтерита.

Неприятным сюрпризом для организаторов медицины стало выявление взаимосвязи между приемом ИПП и развитием «уличной» (внебольничной) пневмонии. Так, голландские ученые R. Laheij и соавт. [16] оценили использование ИПП у 5551 больного с амбулаторной пневмонией в период 1995–2002 гг. Оказалось, что ее частота составила у принимавших ИПП 2,45 на 100 пациентов в год и 0,6 на 100 пациентов в год у не принимавших (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,36–2,62). Аналогичные данные были получены в соседней Дании. S. Gulmez и соавт. [17] провели исследование случай–контроль, изучив прием антисекреторных препаратов у 7,642 больных с пневмонией и у 34 176 лиц без этого заболевания. Риск был значимо повышен для ИПП – ОШ 1,5 (95% ДИ 1,3–1,7), но не для H2-блокаторов.

В 2012 г. был опубликован метаанализ, посвященный этому вопросу. С. Giuliano и соавт. [18] изучили взаимосвязь между приемом ИПП и развитием пневмонии, ориентируясь на данные 9 популяционных исследований (всего 120 863 эпизода пневмонии, 1987–2006 гг.). Ассоциация оказалась вполне определенной: ОШ составило 1,39 (95% ДИ 1,09–1,76). Любопытно, что наибольший риск развития внебольничной пневмонии был отмечен для начала приема ИПП (менее 30 дней) – ОШ 1,65 (95% ДИ 1,25–2,19). При использовании ИПП более 6 мес данная ассоциация уже не определялась (рис. 2).

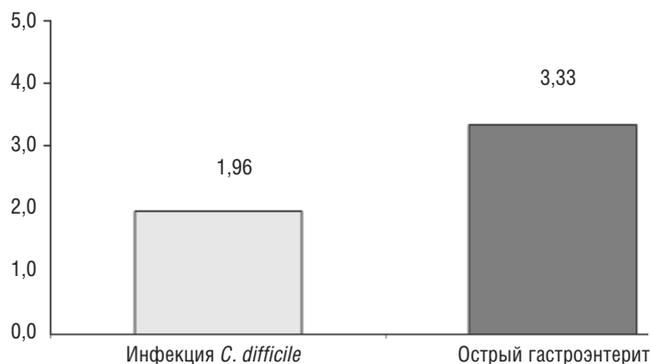


Рис. 1. Риск развития (ОШ) псевдомембранозного колита и острого бактериального гастроэнтерита, обусловленный приемом ИПП [14]

Последние данные свидетельствуют, что некоторое повышение риска развития инфекции верхних дыхательных путей было отмечено и в ходе проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались эффективность и безопасность ИПП. Согласно результатам метаанализа N. Saltan и соавт. [19], данный факт был отмечен примерно в половине РКИ эзомепразола, рабепразола, пантопразола и омепразола. Суммарно ОШ для этого осложнения составило 1,42 (95% ДИ 0,86–2,35).

Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H. pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП [2, 7, 20]. Примером этого является работа E. Kuipers и соавт. [21], основанная на многолетнем (в среднем 5 лет) наблюдении за когортой из 179 больных ГЭРБ, перенесших фундопликацию или непрерывно получавших ИПП. После операции ни у кого из инфицированных *H. pylori* больных не отмечалось нарастания активности и атрофии слизистой оболочки фундального отдела. В то же время, среди получавших ИПП активный гастрит тела желудка с атрофией слизистой оболочки был выявлен у 18 из 59 пациентов, имевших *H. pylori*. Через 8 лет E. Kuipers и соавт. [22] представили данные проспективного исследования, в котором 231 больной ГЭРБ, исходно инфицированный хеликобактером, в течение 12 мес получал омепразол 20 мг/сут. При этом в начале исследования 111 больным была проведена эрадикация *H. pylori*, а 120 – нет. Соответственно, в первой подгруппе отмечалось явное снижение выраженности как антрального гастрита, так и гастрита тела желудка. Напротив, во второй подгруппе активность гастрита тела желудка явно нарастала ($p < 0,01$).

Благодаря этим данным многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длительном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H. pylori*, и при выявлении этого микроорганизма – пройти курс эрадикационной терапии [2, 22]. Это положение было зафиксировано в последней редакции Маастрихтского соглашения [23]. Однако к чему это пожелание привело на практике, учитывая огромное число людей, страдающих ГЭРБ, и возможные осложнения, связанные с применением стандартных эрадикационных режимов (прежде всего, связанных с нарушением микробного равновесия), пока неизвестно.

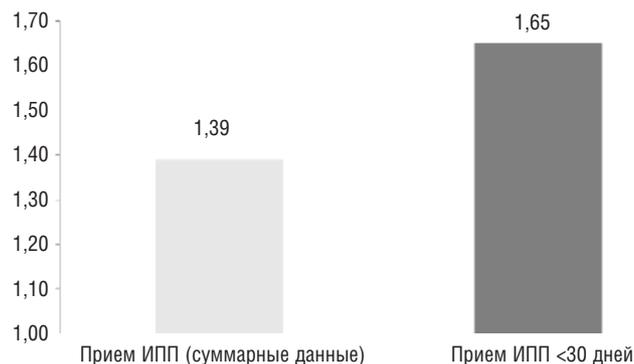


Рис. 2. Риск развития внебольничной пневмонии (ОШ), обусловленный приемом ИПП (9 популяционных исследований, всего 120 863 эпизода пневмонии) [18]

Открытым вопросом остается влияние ИПП на прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоретических переломов [24].

Одним из наиболее серьезных свидетельств реальности этой проблемы стало популяционное исследование, проведенное американскими учеными Y. Yang и соавт. [25]. Они сравнили использование ИПП у 13 556 пациентов, перенесших остеопоретический перелом шейки бедра, и 135 386 лиц, не имевших переломов, в качестве соответствующего контроля. Согласно полученным данным прием ИПП явно ассоциировался с нарастанием частоты этого опасного осложнения – ОШ 1,44 (95% ДИ 1,3–1,59). Использование высоких доз этих препаратов более 1 года резко увеличивало риск – ОШ 2,65 (95% ДИ 1,8–3,9). Длительность приема также влияла на частоту переломов – если для одного года ОШ составил 1,22, то для 4 лет и более – 1,59 ($p < 0,01$).

Более позднее исследование L. Targownik и соавт. [26], проведенное в Канаде (2008) и основанное на анализе 15 792 случаев остеопоретических переломов шейки бедра, лучевой кости и позвоночника (47 289 лиц составили контроль), показало достаточно близкие результаты. Так, при длительности приема ИПП более 3 лет риск перелома шейки бедра отчетливо нарастал: для 4 лет ОШ составило 1,43, для 5 лет – 1,62, для 6 лет – 2,49 и для 7 лет – 4,55.

Правда, в своей недавней работе [27] эти же канадские авторы отметили важную закономерность, которая могла серьезно повлиять на оценку действия ИПП у больных, страдающих остеопорозом. Проанализировав сведения из канадской базы данных, включающей информацию о 8340 пациентах, страдающих этим заболеванием, они пришли к выводу, что лица, принимавшие ИПП, исходно имели более низкую минеральную плотность костной ткани (МПКТ), чем пациенты, не получавшие этих препаратов. При этом через 5 и 10 лет наблюдения более быстрого прогрессирования снижения МПКТ у потребителей ИПП отмечено не было.

Тем не менее авторы двух последних метаанализов, изучавшие этот вопрос, приходят к выводу о наличии взаимосвязи между приемом ИПП и риском возникновения остеопоретических переломов. Так, S. Ngamruengphong и соавт. [28] использовали в своей работе данные 10 эпидемиологических исследований (4 когортных и 6 – случай–контроль). Согласно полученным результатам прием ИПП ассоциировался с увеличением риска переломов бедра на 25% (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,14–1,37), а позвоночника – на 50% (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,32–1,72).

Доказательства повышения риска остеопоретических переломов бедра и позвоночника находят и Y. Lau и соавт. [29], которые провели метаанализ 14 наблюдательных исследований (с 1980 по 2011 г.). Однако авторы отмечают, что далеко не все исследования подтверждают это положение, а сам риск переломов оценивается как достаточно умеренный.

По всей видимости, использование ИПП способно влиять и на эффективность антиостеопоретической терапии – в частности, бисфосфонатов. Такие выводы можно сделать на основании данных, полученных в ходе 3-летнего исследования эффективности ризендроната. Исследуемая группа ($n=5464$) включала 482 (8,8%) пациентов, регулярно принимавших ИПП. Ризендронат хорошо «работал» и у этих больных, обеспечивая существ-

венное снижение риска переломов позвоночника. Однако этот эффект оказался меньшим, чем у лиц, не получавших ИПП: частота переломов снизилась на 57 и 38% соответственно [30].

Еще одно неприятное свойство ИПП – негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарственных препаратов, широко используемых в клинической практике.

В последние годы большое внимание медицинской общественности привлекла проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля – важнейшего антиагрегантного средства, широко используемого для предупреждения сосудистых тромбозов, в том числе в рамках комбинированной терапии, включающей, помимо этого препарата, низкие дозы аспирина (НДА) [31–33].

Метаболизм ИПП, как и многих других препаратов, происходит в гепатоцитах при участии изоферментов цитохрома P450, в основном CYP2C19. Совместный прием лекарств, биотрансформация которых происходит при помощи этой ферментной системы, может приводить к ее конкурентному ингибированию. В случае с клопидогрелем – «пролекарством», для активации которого необходимо участие CYP2C19, – такое взаимодействие приводит к существенному снижению антиагрегантного эффекта [31–33].

Имеется большое число клинических исследований, подтверждающих снижение антиагрегантного эффекта клопидогреля при совместном использовании с ИПП [34–36].

Одним из наиболее крупных исследований в этом направлении стала работа немецких ученых D. Sibbing и соавт. [37]. Исследуемую группу составили 1000 кардиологических пациентов, получавших клопидогрель; 268 (26,8%) из них по соответствующим показаниям принимали ИПП (пантопразол, омепразол и эзомепразол). Показателем антиагрегантного действия был тест аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. Согласно полученным результатам омепразол (но не два других ИПП) отчетливо ухудшал эффект клопидогреля. Так, в группе омепразола агрегация составила 295,5 (193,5–571,2) АУ/мин; в группе пантопразола – 226,0 (150,0–401,5) АУ/мин; в группе эзомепразола – 209,0 (134,8–384,8) АУ/мин. При этом у больных, не получавших ИПП, агрегация составила 220,0 (143,8–388,8) АУ/мин, т. е. была выше, чем при приеме эзомепразола.

В исследовании S. Siriswangvat и соавт. [38] фармакологическое взаимодействие ИПП и клопидогреля изучалось у 87 больных ИБС. В этой работе интерес авторов был ограничен двумя представителями ИПП – омепразолом и рабепразолом. Для оценки антиагрегантного действия клопидогреля был использован тест максимальной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, который проводился до и спустя 2 нед после начала приема ИПП. Оба препарата отчетливо ухудшали этот показатель. Так, если исходно он составил в группе омепразола $40,7 \pm 18,8\%$, а в группе рабепразола – $36,4 \pm 21,4\%$, то в конце периода наблюдения уже $55,7 \pm 19,7$ и $48,5 \pm 18,8\%$ соответственно.

Тем не менее есть фармакологические исследования, которые выделяются из общей картины. Так, одна из последних работ, изучающих взаимодействие различных антисекреторных препаратов и клопидогреля, не вы-

явила их негативного взаимодействия. Y. Nagata и соавт. [39] оценили тест АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у 265 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших комбинацию клопидогреля и аспирина, на фоне сопутствующего приема H2-блокатора фамотидина, трех ИПП – рабепразола, лансопразола и омепразола – или не получавших антисекреторных средств (контроль). Статистически достоверной разницы в агрегации тромбоцитов не было – результат теста составил $3,80 \pm 0,52$ μ M для фамотидина, $3,43 \pm 0,93$ μ M для рабепразола, $3,28 \pm 1,04$ μ M для лансопразола, $3,33 \pm 0,81$ μ M для омепразола и $3,47 \pm 0,95$ μ M в контрольной группе. Правда, эти результаты были получены у пациентов японской популяции, отличающейся определенным генетическим своеобразием в отношении метаболизма лекарственных препаратов.

Однако клинические исследования не показывают повышения кардиоваскулярного риска при совместном использовании ИПП и клопидогреля. Свидетельством этого является наиболее крупное РКИ, проведенное D. Bhatt и соавт. [40], в котором изучался гастропротективный потенциал омепразола у пациентов, получавших комбинацию клопидогреля и аспирина. Исследуемую группу составил 3761 больной ИБС, получавший комбинированную антиагрегантную терапию. Половине пациентов был назначен омепразол 20 мг, половине – плацебо; срок наблюдения составил 6 мес. По результатам анализа, благоприятное действие омепразола сомнений не вызывало: серьезные осложнения со стороны ЖКТ в группе активной терапии развились лишь у 1,1% больных, в то время как в контрольной группе – у 2,9% ($p < 0,001$). При этом суммарное число кардиоваскулярных осложнений в группе омепразола оказалось даже несколько ниже, чем в контрольной группе: 4,9 и 5,7%.

Иную картину показывают популяционные исследования – большинство из них (хотя и не все) подтверждают, что риск развития кардиоваскулярных катастроф у пациентов кардиологического профиля, получающих клопидогрель или комбинированную антиагрегантную терапию, существенно нарастает при сопутствующем приеме ИПП.

Так, это показывает работа J. Rassen и соавт. [41], которые исследовали три крупные когорты жителей штатов Пенсильвания, Нью-Джерси и Британская Колумбия (США), получавших клопидогрель в 2001–2005 гг. (всего 18 565 пациентов). Согласно проведенному анализу сопутствующий прием ИПП повышал риск кардиоваскулярных катастроф. Инфаркт миокарда (ИМ) или гибель больных были отмечены у 2,6% получавших клопидогрель + ИПП, в сравнении с 2,1% у получавших только клопидогрель: относительный риск (ОР) 1,22; 95% ДИ 0,99–1,51). При этом число пациентов, у которых возникла необходимость в реваскуляризации, статистически не различалось: 3,4 и 3,1% (ОР 0,97; 95% ДИ 0,79–1,21; рис. 3).

Аналогичный результат был получен в одном из последних популяционных исследований, проведенном S. Bhurke и соавт. [42]. Эти ученые провели анализ частоты кардиоваскулярных осложнений у 10 101 жителя Нью-Йорка (США), которым в 2002–2008 гг. был поставлен диагноз «острый коронарный синдром» и назначен клопидогрель. Ретроспективный анализ показал, что кардиоваскулярные катастрофы достоверно чаще (почти в 1,5 раза) развивались у тех пациентов, которые вместе с клопидогрелем получали ИПП (причем, по всей видимости, любые): ОР 1,44 (95% ДИ 1,24–1,67).

Европейские исследования также подтверждают негативное влияние ИПП на эффективность клопидогреля. Недавно были опубликованы данные швейцарских ученых T. Bugkard и соавт. [43], в течение 3 лет наблюдавших когорту из 801 пациента, перенесшего коронарное стентирование и не менее 6 мес после этого получавших клопидогрель. 109 пациентов по медицинским показаниям также получали ИПП. Оказалось, что комбинация с этими препаратами существенно ухудшала кардиологический прогноз. Так, доля ИМ у получавших клопидогрель + ИПП составила 14,7%, а среди получавших только клопидогрель – 7,4% ($p = 0,01$). Число летальных исходов, правда, достоверно не различалось, но было меньшим у лиц, не получавших ИПП: 9,2 и 7,4% ($p = 0,51$).

Однако популяционная работа W. Ray и соавт. [44] не показала взаимосвязи между приемом ИПП и сниже-

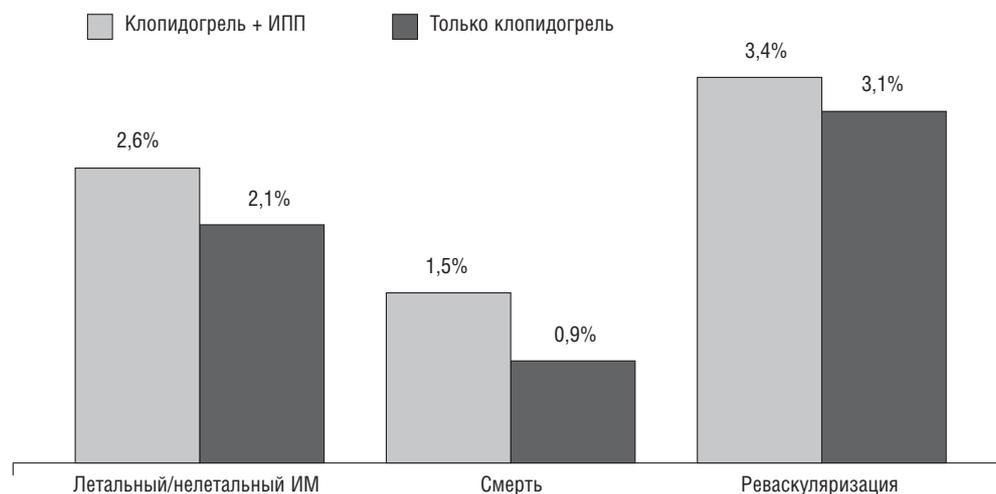


Рис. 3. Снижение эффективности клопидогреля и увеличение риска кардиоваскулярных катастроф (ОР), связанные с приемом ИПП (популяционные исследования: 18 565 пациентов кардиологического профиля, получавших клопидогрель с/без ИПП, 2001–2005 гг., США) [41]

нием эффективности клопидогреля. Они оценили частоту желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений у 20 596 жителей штата Теннесси (США), госпитализированных в 1999–2005 гг. по поводу ИМ, необходимости коронарной реваскуляризации и нестабильной стенокардии. 7593 из них получали клопидогрель в комбинации с ИПП (62% — пантопразол, 9% — омепразол). Как показали данные анализа, применение ИПП давало однозначный положительный эффект: риск желудочно-кишечных кровотечений снизился в 2 раза (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,65). Что касается сердечно-сосудистых катастроф, то их не стало больше: ОР 0,99; 95% ДИ 0,82–1,19.

Таким образом, данные по взаимодействию ИПП и клопидогреля неоднозначны. Об этом, в частности, говорит известный американский гастроэнтеролог L. Laine, указывая на очевидное расхождение данных клинических испытаний и популяционных исследований [45]. Тем не менее большинство экспертов считают эту проблему весьма существенной. Так, FDA (Food and Drug Administration) — контролирующий орган США, занимающийся надзором за использованием лекарственных препаратов, — дополнил инструкцию по использованию клопидогреля рекомендацией по возможности избегать его сочетания с ИПП [31, 45].

Другим препаратом, с которым у ИПП отмечается негативное фармакологическое взаимодействие, оказался метотрексат (МТ) — препарат цитотоксического ряда из группы антиметаболитов, который широко используется для лечения онкологических и ревматических заболеваний. Его биотрансформация происходит в печени, при этом большая часть неизмененного препарата и его главного метаболита — 7-гидроксиметотрексата (7-ОН-МТ) — выводится почками [46–48].

ИПП могут как влиять на биотрансформацию МТ (за счет конкуренции за СYP2C19), так и снижать его почечный клиренс, меняя рН мочи. Обсуждается также более «тонкий» механизм взаимодействия ИПП и МТ. В последние годы в качестве одного из важнейших механизмов трансмембранного перемещения молекулы МТ обсуждается его взаимодействие с особым лигандом — белком резистентности рака молочной железы (БРРМЖ). Как показывают данные ряда исследований, этот механизм может нарушаться под влиянием ИПП [46–48].

Итогом негативного фармакологического взаимодействия ИПП и МТ становится нарушение клиренса и существенное повышение концентрации последнего в плазме, что значительно повышает риск развития опасных побочных эффектов. В медицинской литературе имеется описание нескольких случаев тяжелых осложнений (в первую очередь, почечной недостаточности), развившихся при использовании высоких доз МТ у лиц, одновременно получавших ИПП [48, 49].

Одним из наиболее крупных исследований фармакологического взаимодействия МТ и ИПП является работа японских ученых K. Suzuki и соавт. [50]. Исследуемую группу составили 74 больных онкологическими заболеваниями, получившие 171 курс высоких доз МТ (средняя курсовая доза 3500 мг/м²). Согласно полученным данным ИПП существенно ухудшали фармакокинетику МТ. Так, среди больных, у которых отмечалось нарушение элиминации МТ, ИПП получали 31,7% больных, а среди лиц с нор-

мальной элиминацией — лишь 13,8% (p<0,05). Суммарно риск повышения плазменной концентрации МТ при использовании ИПП выше в 2,5 раза (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,03–6,82). При этом важнейшим элементом негативного взаимодействия препаратов могло быть снижение трансмембранного транспорта МТ, который происходит с помощью БРРМЖ.

Аналогичные данные были получены M. Joerger и соавт. [51], исследовавшими фармакокинетику МТ у 77 онкологических больных, 13 из которых одновременно получали ИПП. Через 24 и 48 ч после инфузии МТ его концентрация у больных, принимавших ИПП, была выше в 2–3 раза, по сравнению с теми, кто не получал ИПП. Соответственно плазменная концентрация 7-ОН-МТ повысилась на 50–75%, а клиренс уменьшился на 27 и 39%.

Следует отметить, что основная информация о негативном влиянии ИПП на фармакокинетику МТ связана с использованием высоких доз последнего в онкологической практике. Данных о взаимодействии ИПП и низких доз МТ (которые применяются в ревматологической практике) очень мало, и они не столь однозначны. Так, M. Vakil и соавт. [52] исследовали фармакокинетику МТ у 27 больных РА, которые в течение не менее 3 мес принимали этот препарат в дозе 7,5–15 мг/нед и которым на 7 дней была назначена комбинация НПВП и ИПП (напроксен 500 мг + лансопразол 30 мг). Авторы не отметили негативного взаимодействия лекарств: нарастания концентрации в плазме и снижения элиминации МТ и его основного метаболита 7-ОН-МТ не было [52].

Тем не менее, ориентируясь на имеющиеся данные, FDA приняла решение дополнить инструкцию по использованию МТ предупреждением о возможном повышении токсичности этого препарата при комбинации его с любыми ИПП [53].

Аналогичные выводы сделали и канадские организаторы здравоохранения (Health Canada) [54]. В своем сообщении они предупреждают врачей о возможном повышении токсичности высоких доз МТ при его одновременном применении с ИПП. Хотя такое взаимодействие четко не доказано, оно очень вероятно («very likely»). Указывается, что решением проблемы может стать использование ИПП в наименьших дозах на протяжении короткого времени или отмена этих препаратов у больных, которым планируется проведение химиотерапии, включающей высокие дозы МТ.

Завершая краткий экскурс по проблеме «класс-специфических» осложнений, следует сказать несколько слов о необходимости сдержанного отношения к приведенным здесь данным. Нужно помнить, что ИПП — очень важный класс лекарств, использование которых абсолютно необходимо многим пациентам. И в большинстве случаев польза, которую приносят ИПП (например, в качестве средства для профилактики «больших» желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих НПВП или антитромботическую терапию), намного превосходит возможный вред, связанный с достаточно редкими осложнениями.

Следует учесть, что ИПП во многих клинических ситуациях практически не имеют альтернативы. Это касается, в частности, антихеликобактерной терапии и лечения ГЭРБ [1–5]. Не вызывает сомнений, что в качестве средств

ва для лечения и профилактики НПВП-гастропатии и осложнений, связанных с антитромботической терапией, эти препараты существенно эффективнее, чем Н2-блокаторы [1, 55].

В качестве единственного конкурента ИПП здесь может выступать Н2-блокатор фамотидин, который (в высоких дозах) способен успешно выполнять функцию «гастропротектора» на фоне приема как НПВП, так и НДА. Подтверждением последнего стало недавнее РКИ, выполненное британскими учеными А. Таха и соавт. [56]. В течение 12 нед 404 больных кардиологического профиля, принимавших НДА (75–325 мг/сут), получали фамотидин 20 мг 2 раза в день или плацебо. Активная профилактика оказалась весьма эффективной: в группе фамотицина не было ни одного желудочно-кишечного кровотечения (в контрольной группе – 4), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) развились лишь у 3,9% (в контрольной группе – у 23,5%), эрозивный эзофагит – у 4,4% (в контрольной группе – у 19,0%). При этом использование Н2-блокатора, очевидно, не влияло на антитромботический эффект НДА, поскольку эпизоды стенокардии были отмечены у двух больных в группе активной профилактики и у четверых в группе плацебо.

Тем не менее фамотидин явно уступает ИПП. Так, практически одновременно с исследованием А. Таха ученые из Гонконга F. Ng и соавт. [57] провели клиническое сравнение гастропротективного эффекта фамотицина и пантопразола. Эта работа была выполнена по более жесткому сценарию: исследуемую группу (n=160) составили пациенты, которые имели в анамнезе язвы или эрозии ЖКТ (в том числе перенесшие кровотечение), возникшие на фоне приема НДА. В ходе исследования эти больные, продолжая принимать НДА в дозе 80 мг/сут, получали в качестве гастропротективной терапии фамотидин 40 мг 2 раза или пантопразол 20 мг 1 раз в день. Период наблюдения составил 48 нед. За это время у 5 (7,7%) больных в группе фамотицина развилось желудочно-кишечное кровотечение; в группе пантопразола не было ни одного подобного эпизода. Еще у 8 пациентов в группе фамотицина возникла выраженная диспепсия – и ни одного подобного случая в группе пантопразола (!).

Необходимо отметить, что в качестве доказательства возможности развития тех или иных осложнений часто выступают данные популяционных исследований. Однако, хотя подобные работы представляют огромную ценность (поскольку демонстрируют ситуацию в реальной клинической практике), тем не менее они показывают лишь ассоциацию между приемом ИПП и обнаружением изучаемой авторами патологии: кишечной инфекции, пневмонии, переломов. Но наличие статистической ассоциации не означает наличия причинно-следственной связи. Нельзя исключить, что причиной осложнений могут являться не сами ИПП, а те заболевания или состояния, которые вынудили пациентов их использовать. Так, в приведенной выше работе Т. Вуркард и соавт. [43] была доказана взаимосвязь между приемом ИПП и повышением риска кардиоваскулярных осложнений у лиц, принимавших клопидогрель. Однако пациенты, получавшие клопидогрель в комбинации с ИПП, по данным тех же авторов, были старше, чаще принимали НПВП, страдали сахарным диабетом и т. д., т. е. имели факторы, которые сами по себе повышают кардиоваскулярный риск. Столь же интересны данные

L. Targownik и соавт. [27], которые показали, что пациенты с остеопорозом, принимавшие ИПП, исходно имели более низкую МПКТ.

Разумеется, авторы эпидемиологических исследований должны всегда учитывать различие между сравниваемыми группами по наличию сопутствующей патологии, но это, как представляется, не всегда возможно выполнить в полной мере.

Тем не менее эти соображения не снимают необходимости тщательного контроля и осторожности в отношении ятрогенных осложнений, которые могут возникать на фоне приема ИПП.

Какие меры могут быть предложены для профилактики ИПП-ассоциированных осложнений? Первая и главная из них – использование данных препаратов по строгим показаниям, особенно если речь идет о пожилых людях со множественными сопутствующими заболеваниями. Если ИПП могут быть заменены на препараты других групп без существенного ущерба эффективности лечения, это следует сделать. Так, для купирования симптомов, связанных с неязвенной диспепсией или неэрозивной ГЭРБ у больных, получающих НПВП или антиагрегантную, антиостеопоретическую терапию или МТ, целесообразно использовать более безопасные Н2-блокаторы (такие как фамотидин), прокинетики, короткие курсы антацидов или алгинаты.

Больные должны быть предупреждены о том, что ИПП являются серьезными, сильнодействующими средствами, поэтому их бесконтрольное использование может привести к опасным осложнениям. Если ИПП необходимы, следует избегать ситуаций, провоцирующих развитие осложнений, – приема недоброкачественной пищи, в которой могут содержаться возбудители кишечных инфекций, контакта с больными (для предупреждения инфекций верхних дыхательных путей) и др.

Уменьшить риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при использовании клопидогреля и МТ можно, используя вместо омепразола препараты из группы ИПП, в гораздо меньшей степени влияющие на активность ферментных систем цитохрома Р450 (прежде всего, СYP2C19) – пантопразол и эзомепразол [1, 58].

Таким образом, можно говорить о существовании шести основных класс-специфических осложнений, связанных с ИПП:

- Повышение риска развития кишечных инфекций, включая псевдомембранозный колит (*C. difficile*).
- Повышение риска развития банальной внебольничной пневмонии.
- Миграция *H. pylori* из антрального отдела в тело желудка с быстрым развитием гастрита тела желудка, последующими гиперпластическими и диспластическими изменениями.
- Более быстрое прогрессирование постменопаузального остеопороза и повышение риска остеопоретических переломов бедра и позвоночника.
- Снижение эффективности клопидогреля и повышение риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов с кардиологической патологией, которые получают этот препарат в качестве антиагрегантного средства.
- Повышение токсичности МТ (при использовании этого препарата в высоких дозах для лечения онкологических заболеваний).

ЛИТЕРАТУРА

1. McKeage K., Blick S., Croxtall J. et al. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2008;68:1571–607.
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–14.
3. Van Pinxteren B., Sigterman K., Bonis P. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD002095.
4. Leontiadis G., Sharma V., Howden C. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD002094.
5. Lacy B., Talley N., Locke G.R. 3rd et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3–15. <http://www.drugs.com/>
7. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis. *J Clin Biochem Nutr* 2008;42:71–5.
8. Choudhry M., Soran H., Zigliam H. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM* 2008;101:445–8.
9. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33–8.
10. Jayatilaka S., Shakov R., Eddi R. et al. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37:241–7.
11. Akhtar A., Shaheen M. Increasing in clostridium difficile-associated diarrhea in africa-american and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J Natl Med Assoc* 2007;99:500–4.
12. Dial S., Delaney J., Barkun A., Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95.
13. Janarthanan S., Dirtan I., Adler D., Ehrinpreis M. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001–10.
14. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–56.
15. Garcia Rodriguez L., Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418–23.
16. Laheij R., Sturkenboom M., Hassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955–60.
17. Gulmez S., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950–5.
18. Giuliano C., Wilhelm S., Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337–44.
19. Sultan N., Nazareno J., Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2008;22:761–6.
20. Moayyedi P., Wason C., Peacock R. et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter* 2000;5:206–14.
21. Kuipers E., Lundell L., Klinkenberg-Knol E. et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018–22.
22. Kuipers E., Nelis G., Klinkenberg-Knol E. et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12–20.
23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.
24. Richards J., Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risk. *CMAJ* 2008;179:306–7.
25. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.
26. Targownik L., Lix L., Metge C. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319–26.
27. Targownik L., Leslie W., Davison K. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361–9.
28. Ngamruengphong S., Leontiadis G., Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209–18.
29. Lau Y., Ahmed N. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012;32:67–79.
30. Roux C., Goldstein J., Zhou X. et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2012;23:277–84.
31. Drepper M., Spahr L., Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012;18:2161–71.
32. Norgard N., Mathews K., Wall G. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266–74.
33. Small D., Farid N., Payne C. et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–84.
34. Fontes-Carvalho R., Albuquerque A., Araujo C. et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:396–404.
35. Angiolillo D., Gibson C., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65–74.
36. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149–53.
37. Sibbing D., Morath T., Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714–19.
38. Siriswangvat S., Sansanayudh N., Nathisuwan S., Panomvana D. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel. *Circ J* 2010;74:2187–92.
39. Nagata Y., Inomata J., Kinoshita M. et al. Impact of proton pump inhibitors or famotidine on the antiplatelet actions during dual-antiplatelet therapy in Japanese patients. *Cardiovasc Interv Ther* 2013;28:22–9.
40. Bhatt D., Cryer B., Contant C. et al. Clopidogrel with or without

- omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
41. Rassen J., Choudhry N., Avorn J., Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120:2322–9.
 42. Bhurke S., Martin B., Li C. et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012;32:809–18.
 43. Burkard T., Kaiser C., Brunner-La Rocca H. et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med* 2012;271:257–63.
 44. Ray W., Murray K., Griffin M. et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337–45.
 45. Laine L., Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34–41.
 46. Horn J., Hansten P. Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/April2012/Methotrexate-and-Proton-Pump-Inhibitors>
 47. Mikkelsen T., Thorn C., Yang J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:679–86.
 48. Ranchon F., Vantard N., Gouraud A. et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report – should the practice be changed? *Chemotherapy* 2011;57:225–9.
 49. Santucci R., Leveque D., Kemmel V. et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010;30:963–5.
 50. Suzuki K., Doki K., Homma M. et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:44–9.
 51. Joerger M., Huitema A., van den Bongard H. et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2005;62:71–80.
 52. Vakil M., Amer F., Kukulka M., Andhivarothei N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1179–86.
 53. Bezabeh S., Mackey A., Kluetz P. et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012;17:550–4.
 54. New Safety Information: Interaction of Proton Pump Inhibitors (PPIs) with Methotrexate. Information Update. 2012–157 October 19, 2012. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_157-eng.php
 55. Yeomans N., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719–26.
 56. Ng F., Wong S., Lam K. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010;138:82–8.
 57. Taha A., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:119–25.
 58. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin. Pract* 2005;59:1210–7.

Информация

Премия имени профессора Э.Р. Агабабовой

13 мая 2013 г. на церемонии открытия Съезда ревматологов России состоялось награждение победителей конкурса на соискание Премии имени профессора Э.Р. Агабабовой, присуждаемой за научные работы по изучению спондилоартритов. Премия и Диплом победителя вручены **Бочковой Анне Георгиевне** и соавторам, ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, – за серию работ по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита.

Дипломами награждены:

Годзенко Алла Александровна и соавторы, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, – за работы по внескелетным проявлениям анкилозирующего спондилита;

Мясоутова Лейсан Ильдаровна и соавторы, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, – за работы, посвященные клинической картине и диагностике анкилозирующего спондилита.

