

УДК 616.98:579.835.12-085.2.06

Полипрагмазия при лечении инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующими заболеваниями других органов и систем. Как предупредить побочные эффекты, связанные с лекарственными взаимодействиями?

С.Г. Бурков, Н.В. Шорникова
(ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ)

Polypragmasy at treatment of *H. pylori* infection in patients with concomitant diseases of other organs and systems. How to prevent side effects related to drug interactions?

S.G. Burkov, N.V. Shornikova

Цель публикации. Рассматриваются вопросы лекарственного взаимодействия, развития побочных эффектов у пациентов с сочетанной патологией, которым необходимо проведение эрадикационной терапии.

Основные положения. Основываясь на данных литературы и собственном опыте, авторы показали, что лекарственные взаимодействия наблюдаются в подавляющем большинстве случаев при одновременном назначении пяти и более препаратов. Поскольку проведение эрадикационной терапии подразумевает добавление к лечению как минимум 3 лекарственных средств, из которых антибактериальные препараты строго регламентированы, крайне желательно использовать ингибитор протонной помпы (ИПП) с более низкой аффинностью к цитохрому P450. Этому требованию отвечает пантопразол, превосходящий по данному параметру все прочие ИПП.

Заключение. С учетом имеющихся сведений о лекарственных взаимодействиях авторы полага-

The aim of the publication. Issues of drug interaction, side effects development at patients with combined diseases, requiring eradication treatment, are taken into account.

Original positions. Being based on literature data and own experience, authors demonstrated, that drug interactions are observed in vast majority of cases at simultaneous prescription of five drugs and more. As eradication therapy implicates addition to treatment of at least 3 pharmaceuticals of which antibiotics are strictly specified, it is extremely desirable to choose *proton pump inhibitor* (PPI) with lower affinity to cytochrome P450. Pantoprazole conform to these requirements, and surpasses all other PPIs in this respect.

Conclusion. Authors believe, taking into account available data on drug interactions, that at patients with multiple morbidity pantoprazole is preferable to other antisecretory agents.

Key words: polypragmasy, drug interaction, side effects, eradication treatment, pantoprazole.

Бурков Сергей Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ. Контактная информация для переписки: 129090 Москва, Грохольский пер., 31

Шорникова Надежда Владимировна – врач-терапевт ФГУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ

ют, что у пациентов с полиморбидностью прочим антисекреторным препаратам следует предпочесть пантопразол.

Ключевые слова: полипрагмазия, лекарственное взаимодействие, побочные эффекты, эрадикационная терапия, пантопразол.

Полипрагмазия (от греч. *polys* — многочисленный, многий и *pragma* — действие, предмет, вещь) — одновременное (нередко необоснованное) назначение множества *лекарственных средств* (ЛС) или лечебных процедур. Существует и другой близкий по смыслу термин — полифармация (*polypharmacy*), обозначающий одновременное назначение больному нескольких ЛС.

Попадая в организм человека, лекарственные средства не только влияют на патологический процесс, но и вступают во взаимодействие друг с другом. Рациональным сочетанием препаратов удается в ряде случаев повысить их терапевтическую эффективность, изменить особенности фармакокинетики и фармакодинамики, уменьшить токсичность. Вместе с тем хорошо известно, что лекарственное взаимодействие может приводить к очень серьезным неблагоприятным последствиям. По данным статистических исследований, по этой причине развивается около 50% побочных реакций, а среди пациентов, умерших в результате таких реакций, приблизительно 30% скончались от взаимодействия препаратов. Поэтому с целью профилактики неблагоприятных последствий, предотвращения снижения эффективности одного и/или обоих из применяемых препаратов наиболее оправданным является подбор комбинации ЛС с наименьшей степенью взаимодействия.

Следует также учитывать зависимость между возрастом и подверженностью лекарственным взаимодействиям. Более того, для многих медикаментов встает проблема индивидуального подбора дозы для лиц пожилого возраста.

Исходя из этого, на современном этапе развития медицины становится очевидной значимость оценки возможных лекарственных взаимодействий при подборе терапии. В связи с продолжающимся старением населения необходимо учитывать постоянный рост числа пациентов в возрасте старше 65 лет, которые нуждаются в одновременном назначении нескольких препаратов, что приводит к увеличению процента неблагоприятных лекарственных взаимодействий. К сожалению, на данный момент не существует адекватных мер слежения за этим процессом.

Установлено, что полипрагмазия встречается у 56% больных моложе 65 лет и у 73% лиц более старшего возраста. Доказано, что прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодей-

ствиям у 6% пациентов. Прием 5 ЛС увеличивает частоту таких эффектов до 50%, при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100% [5]. В одном из зарубежных исследований было продемонстрировано, что среднее количество ЛС, принимаемых больными (как назначенных врачами, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев врачи не знают точно, что принимают их пациенты.

По данным National Center for Health Statistics [9], число американцев, которые принимали хотя бы один рецептурный препарат, увеличилось с 43,5% в период с 1999 по 2000 г. до 48,3% за 2007–2008 гг. Число принимавших 2 и более рецептурных препарата возросло за этот промежуток времени с 25,4 до 31,2%, а 5 и более — с 6,3% до 10,7%. В 2007–2008 гг. 48,3% американцев в возрасте от 20 до 59 лет принимали как минимум одно лекарственное средство, а в возрастной группе 60 и более лет это число достигало 88,4%, причем 76,3% в предшествовавший опросу месяц принимали 2 или более препарата, а 37% — 5 и более.

Проведенный нами анализ 100 амбулаторных карт пациентов поликлиники в возрасте старше 60 лет показал, что 19 человек получают от 1 до 3 препаратов в месяц, 38 больных — от 4 до 5, 24 — 6–7, 14 — 8–9, а пятеро — более 10.

Таким образом, проблема взаимодействия ЛС в современных условиях является одной из наиболее актуальных в практической медицине. Необходимые знания в этой области позволяют врачу повысить безопасность проводимой терапии. *Под взаимодействием ЛС понимают изменение действия одного препарата под влиянием другого.* Чаще это приводит к появлению побочных реакций, однако иногда может быть и клинически выгодным. Препарат, который вызывает взаимодействие, называют провоцирующим, или препаратом-индуктором, а тот, влияние которого изменяется, — объектом взаимодействия, хотя в ряде случаев эффекты обоих препаратов могут изменяться. К медикаментам, которые склонны провоцировать взаимодействия, относятся, например, препараты, активно связывающиеся с белками и вытесняющие препарат-объект из комплекса с этими белками (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды и др.).

Лекарственными средствами, которые могут быть объектом взаимодействия, чаще становятся

те, у которых высока зависимость проявляемых ими свойств от дозы и даже ее незначительное изменение сопровождается существенным изменением терапевтического эффекта. Препараты с низким коэффициентом соотношения токсического и терапевтического действия (т. е. такие, у которых совсем небольшое увеличение дозы приводит к токсическим результатам) также подвержены взаимодействию, вызывающему повышение их токсичности как препарата-объекта. Все это относится, в частности, к антикоагулянтам, гипотензивным препаратам, сердечным гликозидам. Различают несколько видов взаимодействия ЛС – фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое.

Фармацевтические взаимодействия – это физико-химические взаимодействия препарата с раствором для внутривенных вливаний или двух препаратов в одном растворе, что приводит к потере активности препарата-объекта. Чтобы избежать этого, необходимо по возможности вводить препараты внутривенно по одному. *Фармакокинетические взаимодействия* возникают, когда всасывание, распределение или выделение (метаболизм или выведение) препарата-объекта изменяется другим используемым средством, индуцирующим взаимодействие. При *фармакодинамических взаимодействиях* «провоцирующий» препарат изменяет влияние препарата-объекта в точке его приложения. Прямые фармакодинамические взаимодействия возникают, когда два препарата действуют либо в одной точке (антагонизм или синергизм), либо на две разные точки, но с одинаковым конечным результатом.

В современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения заболевания (заболеваний), рассматриваемая проблема представляется крайне важной для практикующего врача. Ведь возникающие неблагоприятные явления могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности (передозировке). Врач должен иметь представление об основных механизмах лекарственного взаимодействия, поскольку во многих случаях такой эффект можно предвидеть на основе знаний о препарате (биодоступность, механизм элиминации, выраженность токсичных эффектов).

Однако существуют и более простые пути решения проблемы. Так, влияние неблагоприятных факторов может быть предотвращено за счет отказа от одновременного назначения взаимодействующих препаратов. Примером является использование рациональных комбинаций гипотензивных средств, что позволяет не только избежать побочных реакций, но и усилить эффективность терапии. Кроме того, необходимо более широко использовать ЛС, которые в силу своих фармакокинетических свойств практически не вступают во

взаимодействия и, следовательно, легко сочетаются с другими медикаментами.

Рассматривая вопрос об эрадикационной терапии при обнаружении *H. pylori*, следует напомнить, что в марте 2005 г. во Флоренции был принят консенсус Маастрихт-3 по диагностике и лечению данной инфекции [8]. Касаясь схем эрадикационной терапии, эксперты констатировали, что тройная терапия – *ингибитор протонной помпы* (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин (метронидазол) – остается рекомендованной терапией первой линии. При этом сделана оговорка, что кларитромицин и метронидазол целесообразно назначать только с учетом чувствительности микроорганизма к ним в конкретном регионе, а при наличии высокой устойчивости следует приступить к терапии второй линии, состав которой не изменился со времени Маастрихт-2 за исключением увеличения дозы метронидазола до 1500 мг/сут. В схемы второй линии также была введена тройная терапия, включающая ИПП в стандартной дозе, амоксициллин 2000 мг/сут в комбинации с тетрациклином 2000 мг/сут или фуразолидоном 400 мг/сут. Сроки лечения предложено пролонгировать до 14 дней. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации полностью согласуются с решениями 3-го Маастрихтского консенсуса.

В то же время, если антибактериальные препараты, необходимые для элиминации микроорганизма были однозначно определены, то эксперты не указали, какой именно ИПП целесообразно применять в схемах эрадикационной терапии.

ИПП являются последней генерацией антисекреторных средств, влияющих непосредственно на протонную помпу париетальной клетки, ингибируя ее активность и обеспечивая выраженное антисекреторное действие независимо от природы кислотостимулирующего фактора. По мере накопления опыта были выработаны подходы к дифференцированному использованию различных ИПП в зависимости от особенностей их фармакодинамики [4]. Различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоблокирующего эффекта (зависит от их рН-селективности), взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Установлено, что все ИПП, кроме пантопразола, обратимо связывают или цистеин-813, или цистеин-321 (лансопразол) протонной помпы, что приводит к ее ковалентной блокаде. Пантопризол в отличие от них связывается сразу с двумя цистеинами – 813 и 822 [3]. Последний имеет уникальное значение, так как именно он обеспечивает устойчивость связывания и длительность ингибирования протонной помпы и соответственно блокаду продукции кислоты. Поэтому после прекращения приема других ИПП кислотность вос-

становивается из-за нарушения химической связи с протонной помпой, а при использовании пантопразола — преимущественно в результате синтеза новых помп. В итоге время восстановления секреции кислоты составляет для лансопризола около 15 ч, омепразола и рабепразола — около 30, а для пантопразола — приблизительно 46 ч. То есть пантопризол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [2, 4, 6, 10, 11].

В печени все ИПП подвергается экстенсивному метаболизму при участии цитохромной системы P450. Это полифункциональная ферментная система, имеющая в своем составе около 250 установленных на сегодня изоферментов, которые участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в синтезе ряда биологически активных субстанций. Описан такой феномен, как полиморфизм P450, смысл которого состоит в различной активности некоторых изоферментов системы цитохрома у отдельных индивидуумов.

Феномен полиморфизма имеет ряд клинически значимых следствий, среди которых наиболее важными являются генетически детерминированное снижение скорости метаболизма поступившего в организм ЛС и неизбежное межлекарственное взаимодействие вследствие увеличения нагрузки на соответствующие изоферменты цитохрома P450. Именно поэтому, метаболизируясь в печени и влияя на микросомальные ферменты гепатоцитов, большинство ИПП ингибируют метаболизм многих лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β -адреноблокаторы, дигоксин, теofilлин, диклофенак, кларитромицин [7].

Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты, которым требуется эрадикационная терапия, часто страдают целым комплексом заболеваний и получают сопутствующую фармакотерапию, в связи с чем вероятность клинически значимых лекарственных взаимодействий достаточно высока. Вот почему в случаях, когда необходим сочетанный прием нескольких препаратов, а «набор» антимикробных средств строго регламентирован, желательно использовать ИПП с более низкой аффинностью к цитохрому P450, т. е. с минимальным влиянием на микросомальные ферменты гепатоцитов. Этому условию вполне отвечает пантопризол, который по указанному параметру превосходит все другие ИПП [1, 4, 5, 10, 11].

Исследования последних лет, касающиеся исходов эрадикационной терапии с применением пантопразола, убедительно доказали, что с использованием последнего удается добиться требуемого уровня элиминации микроорганизма (85% и более).

В 2010 г. в России был зарегистрирован пантопризол, выпускаемый компанией КРКА под названием Нольпаза. Нольпаза не аккумулируется в организме, а повторные приемы препарата

в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Более того, с учетом особенностей метаболизма нет необходимости в специальном подборе дозы для пожилых больных или пациентов с почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Поэтому проводя эрадикационную терапию в условиях неизбежной полифармазии, из всех существующих ИПП наиболее оправданным представляется выбор пантопразола (Нольпазы).

В качестве иллюстрации приводим одно из наших клинических наблюдений.

Больной В., 59 лет, обратился к гастроэнтерологу поликлиники с жалобами на почти постоянные тупые ноющие боли в подложечной области, ночные, голодные боли, периодически возникающую изжогу, ощущение горечи во рту, появившиеся 5–6 дней назад.

Находится под наблюдением терапевта поликлиники с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, гипертоническая болезнь II стадии, риск 4, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей, хронический гастродуоденит, хронический холецистит, многоузловой зоб, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, аффективное депрессивное расстройство.

По поводу вышеуказанных заболеваний проводится терапия: конкор (5 мг/сут), престариум А (5 мг/сут), симгал (20 мг/сут), кардиомагнил (75 мг/сут), диабетон МВ (2 табл. 2 раза в день), фенозепам (1 табл. на ночь).

В ходе физикального обследования отмечалась болезненность при пальпации в подложечной области.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря, признаки гиперсекреции/нарушения моторики желудка.

Учитывая характер жалоб больного, результаты осмотра и эхографии, была выполнена *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой установлено: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка розовая, кардия смыкается не полностью. Слизистая желудка отечна, рыхловата, складки утолщены, в антруме по всем стенкам определяются множественные эрозии размером 0,2–0,4 см с бурым налетом (биопсия крупной эрозии по передней стенке + ХЕЛПИЛ-тест). Перистальтика активная. Луковица двенадцатиперстной кишки среднего объема, слизистая отечная, на задней стенке язва размером 0,5 см. Слизистая постбульбарных отделов отечная, пастозная. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки. острые эрозии антрального отдела желудка, *H. pylori* +++, недостаточность кардии.

Учитывая необходимость проведения противоязвенной и эрадикационной терапии, пациенту, вынужденному ежедневно принимать 6 лекарственных препаратов по основным заболеваниям, во избежание развития побочных эффектов, снижения риска нежелательных лекарственных взаимодействий был рекомендован 10-дневный курс эрадикационной терапии: пантопразол (Нольпаза) 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день с последующим 4-недельным приемом пантопразола (Нольпазы) 20 мг ежедневно, утром, до первого приема пищи.

Список литературы

1. *Афонин А.В., Молчанова А.Ю., Дряпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Ингибиторы протонной помпы и эрадикационная терапия в лечении абдоминального болевого синдрома при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Рос. мед. вести. — 2009. — № 3. — С. 1–4.
2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // Рос. мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 43–48.
3. *Исаков В.А.* Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клин. фармакол. тер. — 2004. — № 1. — С. 26–32.
4. *Логинов А.Ф.* Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 29–33.
5. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н.* Клиническая фармакология: пер. с англ.: В 2-х т. — Т. 1. — М.: Медицина, 1991. — 656 с.
6. *Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А.* и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 62–67.
7. *Huber R., Hartman M., Bliesath H.* et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 34, N 5. — P. 185–94.
8. *Malferteiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection, the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–781.
9. National Center for Health Statistics: «NCHS Data Brief No 42, September 2010» // www. Webmd.com.
10. Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets package insert. — Philadelphia: Wyeth Laboratories, 2000.
11. *Sachs G.* Synthesis or Rupture: duration of acid inhibition by PPIs. Research Highlights Driving Therapeutic Advance. ALTA-NA Pharma Symposium, 2002. — P. 9–10.