

## Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход

Игорь Геннадьевич Бакулин, Сергей Анатольевич Сайганов,  
Мария Игоревна Скалинская\*, Екатерина Васильевна Сказываева,  
Игорь Вадимович Лапинский

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова  
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В связи с увеличением продолжительности жизни современного человека в последние годы среди клиницистов приобретают большой интерес вопросы коморбидных состояний. Коморбидность, нарастающая с возрастом пациентов, может снижать их приверженность к лечению, в том числе, и по причине использования многокомпонентных режимов терапии, что, в свою очередь, ведет к снижению эффективности проводимого лечения. В связи с этим возникает необходимость индивидуального подбора терапевтических схем лечения с минимальными лекарственными взаимодействиями. В статье на примере клинического случая представлен лечебно-диагностический алгоритм для коморбидного пациента при сочетании патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Выбор лечебно-диагностического алгоритма основывался на современных российских и зарубежных рекомендациях. Акцент сделан на стратификации как гастроэнтерологических, так и кардиологических факторов риска, и стратегии выбора ингибиторов протонной помпы в зависимости от клинической динамики. Дано обоснование замены ингибиторов протонной помпы с учетом вероятности межлекарственных взаимодействий у пациента с высокой степенью кардиологического риска, принимающего ацетилсалициловую кислоту и имеющего высокий риск развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Приведены данные нескольких крупных метаанализов, отражающих подходы по снижению риска развития гастропатий, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами, при приеме дезагрегантов, а также проведения эрадикационной терапии у данной группы больных.

**Ключевые слова:** коморбидность, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Для цитирования:** Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Лапинский И.В. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):65-69. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69

### Comorbid Patient in Gastroenterology: Individual Approach

Igor G. Bakulin, Sergey A. Sayganov, Maria I. Skalinskaya\*, Ekaterina V. Skazyvayeva, Igor V. Lapinskiy  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
Kirochnaya ul. 41, St. Petersburg, 191015 Russia

In connection with the increase in the life expectancy of modern people, in recent years questions of comorbid conditions have become of great interest among clinicians. Comorbidity, which increases with the age of patients, may reduce their adherence to treatment, including because of the use of multicomponent regimens of therapy, which in turn leads to a decrease in the effectiveness of the treatment. In this regard, there is a need for individual adjustment of therapeutic regimens with minimal drug interactions. In the article, a clinical case is presented as a therapeutic and diagnostic algorithm for a comorbid patient with combination of the digestive and cardiovascular systems disorders. The choice of therapeutic-diagnostic algorithm was based on modern Russian and foreign recommendations. The emphasis is on the stratification of both gastroenterological and cardiologic risk factors, and the strategy for choosing proton pump inhibitors, depending on clinical dynamics. The rationale for the replacement of proton pump inhibitors is given, taking into account the probability of inter-drug interactions in a patient with high cardiovascular risk taking acetylsalicylic acid and having a high risk of gastrointestinal tract bleeding. The data of several large meta-analyses reflecting approaches to reduce the risk of gastropathy associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs due to the use of disaggregants as well as eradication therapy in these patients are presented.

**Keywords:** comorbidity, proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory medicines.

**For citation:** Bakulin I.G., Sayganov S.A., Skalinskaya M.I., Skazyvayeva E.V., Lapinskiy I.V. Comorbid Patient in Gastroenterology: Individual Approach. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):65-69. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mskalinskaya@yahoo.ru

### Введение

В последние годы среди клиницистов приобретают все больший интерес и активно обсуждаются вопросы сочетанных заболеваний и коморбидных состояний.

Известно, что сочетание патологических состояний взаимно изменяет классическую клиническую картину болезни, чаще всего утяжеляет течение заболеваний и увеличивает количество осложнений. Сочетание нескольких заболеваний у одного пациента называют коморбидностью (полиморбидностью). Понятие «коморбидность» было предложено в 1970 г. А.Р. Feinstein.

Received / Поступила: 05.09.2017

Accepted / Принята в печать: 19.10.2017

В последние годы в связи с эволюцией представлений под коморбидностью чаще понимают наличие дополнительного заболевания, которое уже существует или может появиться самостоятельно, и всегда отличается от текущего заболевания.

Классификация коморбидных состояний была предложена в 1998 г. Н.С. Краемер и М. Van den Akker, в которой были представлены следующие варианты коморбидности: причинная, осложненная, ятрогенная, неутонченная и случайная.

1. Причинная коморбидность обусловлена повреждением органов и систем, вызванных единым патологическим фактором.

2. Осложненная коморбидность представляет собой результат основного заболевания, которое в той или иной степени повреждает органы-мишени.

3. Ятрогенная коморбидность обусловлена заранее известным развитием коморбидного состояния при неблагоприятном воздействии диагностического или терапевтического воздействия на больного.

4. Неутонченная коморбидность. Об этом варианте коморбидности говорят в том случае, когда предполагается наличие единых механизмов развития болезней, составляющих общую клиническую картину, но для подтверждения этого тезиса требуется проведение определенных исследований.

5. «Случайная» коморбидность. Развитие сопутствующей патологии, патогенетически не зависящей от основного заболевания.

Следует принимать во внимание, что коморбидность пациентов может снижать их приверженность к лечению по причине многокомпонентных режимов терапии, и поэтому возникает необходимость индивидуального подбора оптимальных терапевтических схем лечения с минимальными лекарственными взаимодействиями.

## Клинический случай

На примере клинического случая рассмотрим алгоритм выбора терапевтической схемы для коморбидного пациента.

В декабре 2016 г. пациентка В., 60 лет, обратилась на прием к гастроэнтерологу. Целью консультации было получение заключения для выполнения кардиохирургического вмешательства. При активном расспросе пациентка указывала на частые боли в спине, по поводу которых длительное время принимала диклофенак, а также на общую слабость в течение последних 2 нед.

Жалоб со стороны пищеварительной системы ранее не отмечала. Пациентка имеет длительный анамнез курения, а также страдает ожирением (индекс массы тела – 33,8 кг/м<sup>2</sup>). Пациентка наблюдается у кардиолога по поводу ишемической болезни сердца (ИБС,

стенокардия напряжения ФК 2) и гипертонической болезни 2 степени, 2 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. По поводу этих заболеваний пациентка принимала ингибиторы АПФ, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 325 мг/сут; АСК), гиполипидемические средства (статины), антиангинальные препараты по требованию (нитраты). Больной планировалось проведение стентирования коронарных артерий.

Обращает на себя внимание указание на сердечно-сосудистые заболевания у кровных родственников (ИБС – у отца, гипертоническая болезнь – у сестры).

В день обращения проведена фиброгастродуоденоскопия, в ходе которой были выявлены множественные эрозии антрального отдела желудка с признаками состоявшегося кровотечения. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) положительный.

*Пациентке был сформулирован диагноз:*

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит. Гастропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), с эрозиями в антральном отделе, состоявшееся кровотечение (от декабря 2016 г.). Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения ФК-2. Гипертоническая болезнь 2 стадии 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Дорсопатия пояснично-грудного отделов позвоночника. Ожирение алиментарного генеза, 2 степени (ИМТ-33,8 кг/м<sup>2</sup>).

В первую очередь у таких пациентов оценивается уровень риска неблагоприятного развития или возникновения осложнений заболевания. Так, применение шкал риска в отношении оценки развития серьезных кардиоваскулярных событий с учетом имеющихся факторов риска (ишемическая болезнь сердца, возраст, курение, артериальная гипертония, гиперлипидемия, ожирение) позволило оценить риск как очень высокий (вероятность развития тяжелых кардиоваскулярных проявлений в ближайшие 10 лет – 20-30%), что нашло отражение в диагнозе.

Доказанным средством профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС наряду с коррекцией образа жизни является назначение антиагрегантной терапии – АСК, а также прием антигипертензивных препаратов, статинов.

АСК достаточно редко приводит к развитию больших кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями в системе гемостаза, например, гемофилией [1]. Наиболее частой нежелательной реакцией,

связанной с приемом АСК, является НПВП-гастропатия, наблюдающаяся у 25% больных, и в 5-10% случаев являющаяся причиной отмены препарата [2]. Наиболее опасной формой НПВП-гастропатии при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение. При приеме низких доз АСК частота подобных осложнений составляет 2-3% [3].

По данным Lanas A. и соавторов (2011), выполнивших мета-анализ исследований с применением малых доз АСК, риск любых кровотечений возрастал в 1,54 раза [относительный риск (ОР) 1,54; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,34-1,74], риск клинически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 1,55 раза (ОР 1,55; 95% ДИ – 1,27-1,9), риск фатальных кровотечений существенно не менялся [2].

Факторами риска, повышающими вероятность кровотечений из ЖКТ, являются: возраст старше 60 лет; патология верхних отделов ЖКТ в анамнезе, особенно, язвенная болезнь и ее осложнения; комбинированное назначение различных НПВП; высокие дозы НПВП; совместное назначение НПВП и глюкокортикоидов; наличие хеликобактерной инфекции (*H. pylori*) [4-8].

Существует несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Наличие у нашей пациентки таких факторов, как возраст, осложненный анамнез по кровотечениям из ЖКТ (2016 г.), наличие хеликобактерной инфекции позволило отнести ее в группу высокого риска развития НПВП-гастропатий.

Одной из сложных проблем в похожих случаях является решение о возможности полной отмены НПВП, поскольку вертебральный болевой синдром (в некоторых случаях – суставной) значительно снижает качество жизни и зачастую ограничивает физическую активность пациентов, что, в свою очередь, лимитирует возможность коррекцию гиподинамии.

Попытка модифицировать факторы риска в данном случае будет заключаться в рекомендации избегать приема НПВП внутрь для купирования болей в позвоночнике, прибегая к помощи местнодействующих невоспалительных препаратов (мази, гели, кремы), поскольку необходимо учитывать потенцирование сердечно-сосудистых осложнений при длительном приеме селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Так, относительный риск сердечно-сосудистых осложнений составил 1,21 (95% ДИ 1,0-1,48) для лиц, принимавших НПВП более 1 года, для нефатального острого инфаркта миокарда – 1,34 (95% ДИ 1,06-1,70) [9].

В случае, если пациентке все же требуется регулярный прием НПВП, то следует обратить внимание на высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – прием возможен непродолжительным курсом и в сочетании с ИПП [10].

Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1В, согласно Маастрихтскому соглашению V). Частота пептических кровотечений снижается после эрадикации *H. pylori* инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии (уровень рекомендации В, уровень доказанности 2В) [8, 11]. Аналогичны и подходы в рекомендациях Американских кардиологической и гастроэнтерологической ассоциациях, Европейской гастроэнтерологической ассоциации.

Нашей пациентке была назначена эрадикационная трехкомпонентная терапия с применением ИПП (дважды в день в стандартной дозировке), кларитромицина (500 мг 2 р/д) и амоксициллина (1000 мг 2 р/д) в течение 14 дней.

После антихеликобактерной терапии пациентке были назначены ИПП длительно. Назначение ИПП при терапии АСК, по данным F.K. Chan, уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ в сравнении с монотерапией клопидогрелом, при одинаковой частоте кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта [5].

Все многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/АСК-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе (рис.1) [4-7, 12].

Выбор препарата определялся внушительной доказательной базой (более 7300 пациентов, принимавших участие в различных международных исследованиях: PLUTO, VENUS, NASA1, NASA2, SPACE1, SPACE2, ASTERIX, OBERON), показавших эффективность эзомепразола как в отношении лечения так и профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ [13-15].

Так, в крупном международном многоцентровом (240 центров; n=2688) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (OBERON, 2011 г.) изучалось применение эзомепразола для предупреждения ульцерогенеза у пациентов с повышенным риском, принимающих низкие дозы АСК (75-325 мг/сут). Установлено, что однократный прием эзомепразола в дозах и 20 мг и 40 мг уменьшает риск изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки в группе высокого риска на фоне приема АСК в кардиологических дозах практически одинаково.

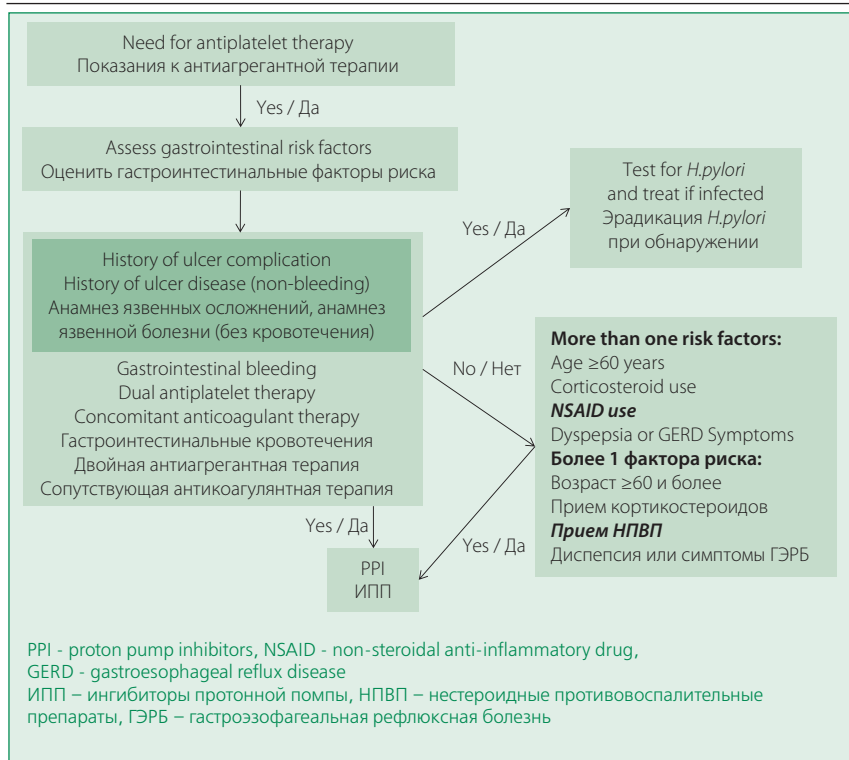


Figure 1. Algorithm for minimizing of gastrointestinal bleeding [adapted from 12]

Рисунок 1. Алгоритм минимизации желудочно-кишечного кровотечения [адаптировано из 12]

Таким образом, рекомендации по терапии для больной А. выглядели следующим образом:

1. Возобновить прием АСК 100 мг/сут и эзомепразола 20 мг 1 р/сут за 30 мин до еды (за 30 мин до завтрака).

2. Устранить возможные дополнительные факторы риска гастроинтестинальных осложнений на фоне приема кардиологических доз АСК:

а. Эрадикационная терапия в течение 14 дней:  
– ИПП 20 мг 2 р/д за 30 мин до завтрака и ужина;  
– амоксициллин 1000 мг 2 р/сут;  
– кларитромицин 500 мг 2 р/сут;  
– висмут трикалия дицитрата 240 мг 2 р/сут (назначение висмута было продиктовано необходимостью повышения эффективности антихеликобактерной терапии [10]);

б. Прекращение курения;

с. Коррекция массы тела, коррекция гиподинамии;

д. Избегать приема НПВП, при возможности отдавать предпочтение местным формам.

3. Регулярный прием рекомендованных антигипертензивных препаратов, статинов.

4. Осуществить контроль эффективности эрадикации с помощью 13С-уреазного дыхательного теста как наиболее эффективного неинвазивного метода инфицированности хеликобактером [16].

В феврале 2017 г. пациентке В. было выполнено стентирование коронарных артерий, после чего боль-

ной была назначена двойная антитромбоцитарная терапия: комбинации АСК 100 мг/сут с клопидогрелом 75 мг/сут.

Данные ряда клинических исследований – CURE [17], MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) [18], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [19] доказывают возможность увеличения риска развития гастроинтестинальных осложнений в случае применения такой комбинации по сравнению с монотерапией только одним из них.

Итак, диагноз пациентки в феврале 2017 г. после оперативного лечения сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: ИБС, стенокардия напряжения ФК-2, состояние после стентирования коронарных артерий (февраль 2017 г.). Гипертоническая болезнь 2 стадия, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Сопутствующие заболевания: эрозивный гастрит, НПВП-индуцированный, осложненный кровотечением (от декабря 2016 г.), *H.pylori*-позитивный, эрадикация 2016 г. (эффективность неизвестна). Ожирение 2 степени. Дорсопатия пояснично-грудного отдела позвоночника.

На основании согласованного мнения экспертов оргкомитета ACCF/ACG/ANA основной группой гастропротективных препаратов в данной ситуации (двойная антиагрегантная терапия) являются ИПП [12].

Исходя из рекомендаций FDA, Европейского медицинского агентства, консенсуса ведущих Американских профессиональных сообществ пациентке рекомендована замена ИПП на пантопразол, поскольку пантопразол не ингибирует цитохром P450 2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол), ингибируя цитохром P450 2C19, уменьшают положительные (деагрегантные) эффекты клопидогрела, замедляя его переход из пролекарства в собственно активную субстанцию [20-22].

Итоговые рекомендации для пациентки представлены следующим образом:

1. Клопидогрел 75 мг/сут

2. АСК 100 мг/сут

3. Пантопразол 40 мг однократно за 30 мин до завтрака

4. Продолжение приема антигипертензивных препаратов и статинов под контролем артериального давления и уровня липидов.

5. Активный образ жизни.
6. Избегать приема НПВП
7. Уточнить эффективность проведенной эрадикации.

## Заключение

На конкретном клиническом примере продемонстрирован алгоритм выбора диагностики и лечения коморбидного больного при разных сценариях развития патологии, учитывающий существующие подходы и рекомендации. Было показано, что проблема

коморбидности оставляет множество вопросов у практикующих специалистов и часто требует у лечащего врача широких знаний, а иногда – и мультидисциплинарного подхода.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:199-233. doi: 10.1378/chest.08-0672.
2. Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis. 2001;2:29-34. doi: 10.1016/S1590-8658(01)80156-0.
3. Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 1993;219-26.
4. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660.
5. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol. 2008;103(11):2908-18. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02200.x.
6. Lanza FL., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
7. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group.. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther. 2009;481-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.x.
8. Zakharova NV, Bakulin IG, Simanenkov VI, Maslygina AA. Review of the recommendations of the fifth Maastrichtian. Florentine consensus on the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Farmateka. Gastroenterologija / Gepatologija. 2016, 5 (16): 8-27. (In Russ.) [Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского. Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. Фарматека. Гастроэнтерология / Гепатология. 2016;5(16):8-27].
9. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. BMC Med. 2005;3:17. doi: 10.1186/1741-7015-3-17.
10. Karpov OI, Zakharova NV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes. Manual for Clinical Pharmacology for General Practitioners. St. Petersburg: SPbMAPO; 2006. (In Russ.) [Карпов О.И., Захарова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болевых синдромов. Пособие по клинической фармакологии для врачей общей практики. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2006].
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
12. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 28;52(18):1502-17. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.002.
13. Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterology. 2005;100(5):1028-36. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41465.x.
14. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterology. 2006;101(4):701-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x.
15. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterology. 2008;103(10):2465-73. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01995.x.
16. Zakharova NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroenterological patients in St. Petersburg. Farmateka. Gastroenterologija / Gepatologija. 2016;5(16):33-9. (In Russ.) [Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Саблин О.А. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. Фарматека. Гастроэнтерология / Гепатология. 2016;5(16):33-9].
17. Yusuf S, Mehta S.R., Zhao F. et al. On Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003;107:966-72. doi: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
18. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol. 2002;40:1366-74. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02336-7.
19. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
20. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug Safety. 2006;29(9):769-84.
21. Juurlink D.N., Gomes T, Ko D.T. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180(7): 713-8. doi: 10.1503/cmaj.082001.
22. Li X. Q., Andersson T. B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 2004; 32:821-7. Doi: 10.1124/dmd.32.8.821.

### About the Authors:

**Igor G. Bakulin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Sergey A. Sayganov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Maria I. Skalinskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Ekaterina V. Skazyayeva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Igor V. Lapinskii** – MD, Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

### Сведения об авторах:

**Бакулин Игорь Геннадьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Сайганов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Скалинская Мария Игоревна** – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Сказыяева Екатерина Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Лапинский Игорь Вадимович** – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова