

Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности

Д.И. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в реальной клинической практике в настоящее время относятся мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность. Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В обзорной статье на клинических примерах рассмотрены вопросы рациональной фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей коморбидной/мультиморбидной патологией.

Ключевые слова: реальная клиническая практика, рациональная фармакотерапия, мультиморбидность, лекарственная безопасность.

Для цитирования: Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015

Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety

Dmitry I. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Currently, multimorbidity/comorbidity and drug safety are important components of rational pharmacotherapy in real clinical practice. Cardiovascular diseases occupy a leading place in the structure of non-infectious pathology of the adult population, being the main cause of early disability and premature death. In a review article, using clinical examples, the issues of rational pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases and concomitant comorbid/multimorbid pathology are considered.

Key words: real clinical practice, rational pharmacotherapy, multimorbidity, drug safety.

For citation: Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. Clinical review for general practice. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015

Под рациональной фармакотерапией, в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понимается назначение пациентам лекарственных средств, соответствующих клинической ситуации, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на адекватный период времени и по наименьшей стоимости для пациентов и общества [1].

К важным составляющим рациональной фармакотерапии в настоящее время относятся коморбидность/мультиморбидность и лекарственная безопасность [2, 3].

Реальная клиническая практика характеризуется значимым ростом клинических ситуаций, когда уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболева-

ния, и в большинстве клинических случаев у пациента имеется сочетанная или сопутствующая патология [4]. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) между болезнями и патологическими состояниями [5–7]. В последние годы все чаще используется термин «мультиморбидность», который, в отличие от клинического диагноза, включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами [6, 7].

Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности/мультиморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические,

сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения. К фундаментальным базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относятся не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями, «одна болезнь как осложнение другой», и еще одна причина, тесно связанная с вопросами лекарственной безопасности, – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [8–10].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств были инициированы «талидомидной катастрофой» в конце 60-х и начале 70-х годов XX в. Несмотря на сформированную под эгидой ВОЗ международную программу мониторинга лекарств, начало нынешнего века ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов: церивастатина и рофекоксиба. И это далеко не единственные негативные примеры 1-го десятилетия XXI в. Достаточно упомянуть выявившийся кардиоваскулярный риск при приеме сибутрамина, повышенный риск развития сахарного диабета (СД) при использовании оланзапина и кветиапина [2].

Заканчивающееся 2-е десятилетие также сопровождалось неприятными сюрпризами, связанными с вопросами безопасности лекарственной терапии, что привело к отзыву ряда препаратов с фармацевтического рынка или определенными, порой значимыми, ограничениям их применения [11].

В реальной клинической практике сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

К сожалению, сегодня не вызывает возражений фразы, что «россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ». В Российской Федерации, по данным Росстата [12], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией (Класс IX – Болезни системы кровообращения), составляет на протяжении последнего десятилетия около 50% от общего числа умерших. При этом лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [12].

Артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [13].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Феде-

ральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», даже несколько увеличилась с 39,5 до 40,8% [14, 15]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты с 59,4 до 69,5% больных АГ. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5% и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [14, 15].

АГ, безусловно, можно отнести к факторам, способствующим развитию коморбидности среди пациентов клиники внутренних болезней. К наиболее частым коморбидным сочетаниям сегодня относятся АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ + хроническая сердечная недостаточность (ХСН), АГ + СД, АГ + хроническая болезнь почек (ХБП).

Частое (более 80%) сочетание АГ и ИБС наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), составленного на основании данных о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая Россию [16]. При этом отмечается недостаточный контроль уровня АД у больных АГ и ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в различных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы (в том числе и в России).

АГ в России является основной причиной развития ХСН – 95,5%. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН [17].

Сочетание АГ и СД заслуживает особого внимания в клинической практике, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, инфаркт миокарда, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности [18].

АГ является одновременно инициирующим фактором, а в дальнейшем и фактором, способствующим прогрессированию хронической болезни почек [19].

Сегодня не существует «идеального» препарата, который был бы эффективен у любого пациента с повышением АД. У каждой группы препаратов есть преимущественные показания к их применению, а также относительные и абсолютные противопоказания. И в этой связи, наличие коморбидных состояний необходимо учитывать при лечении пациентов с АГ. Приведем 2 клинических примера выбора рациональной фармако-терапии у пациентов с АГ.

Пример 1. Пациент Ш., 56 лет, охранник автостоянки, жалуется на головную боль, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами. Из анамнеза известно, что около 12 лет отмечает периодическое повышение АД, курит около 30 лет, до 2 пачек в сутки, в течение 15 лет работал на шахте в Кемеровской

области, злоупотребляет соленой едой. В семейном анамнезе указания на наличие у бабушки инсульта, у бабушки – деменции, родители страдали АГ и СД 2-го типа.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Индекс массы тела – 24 кг/м², левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 1,5 см, тоны сердца ритмичные, акцент II тона над аортой, АД – 180/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 68 в 1 мин. В течение двух последних месяцев – АД в пределах 150–180/90–100 мм рт. ст. на фоне приема фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и гидрохлортиазида. При систолическом АД (САД) – 170–180 мм рт. ст. пациент дополнительно использует короткодействующий ИАПФ, который снижает АД, но после его приема пациент отмечает появление кашля.

При исследовании функции внешнего дыхания: индекс Тиффно (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких от должного) составляет 64%, ОФВ₁ (от должного) составляет 61%, что в сочетании с данными анамнеза (длительное курение, работа шахтером) свидетельствует о наличии у пациента хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней тяжести.

С учетом уровня АД у пациента можно сделать вывод, что используемая антигипертензивная терапия неэффективна. Кроме того, применение ИАПФ у пациентов с ХОБЛ ограничивается возможностью развития кашля, способного провоцировать приступы бронхоспазма. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов хорошо зарекомендовали себя для лечения АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой [20–22]. Они имеют теоретические преимущества в виде влияния на гладкую мускулатуру трахеобронхиального дерева (дилатация) и, возможно, усиления эффекта β₂-агонистов [23].

Тиазидные диуретики не имеют негативного влияния на дыхательные пути и могут быть эффективно использованы у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее при применении препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект может быть связан с сочетанным применением пациентами с ХОБЛ ингаляционных β₂-агонистов в качестве бронходилатирующей терапии [23, 24]. В этой связи целесообразна замена гидрохлортиазида на более метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик – индапамид [3, 25, 26].

С учетом вышеизложенного, пациенту назначена комбинированная медикаментозная терапия: нитрендипин (Нитрмед®) в дозе 20 мг/сут – по 10 мг 2 раза в день и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг (Индап®) 1 раз утром, а также диета с ограничением поваренной соли, животных жиров, легкоусвояемых углеводов, рекомендованы ежеднев-

ные пешие прогулки, лечение и наблюдение у пульмонолога.

Через 2 нед АД достигло устойчивых целевых значений и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 2 мес, кризовых повышений АД не отмечено. Показатели функции внешнего дыхания не продемонстрировали отрицательной динамики, напротив, отмечено некоторое улучшение: индекс Тиффно – 68%, ОФВ₁ (от должного) – 72%.

Назначенная пациенту терапия наряду с текущей эффективностью имеет и позитивный прогностический вектор с учетом семейного анамнеза пациента.

Так, в исследовании SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [27, 28] продемонстрирована клиническая эффективность приема нитрендипина не только в значительном снижении риска возникновения инсульта (42%), но и развития других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, в том числе снижение на 33% риска развития протеинурии и на 64% почечной дисфункции. При ретроспективном анализе выявлено, что наибольшее положительное влияние на прогноз использование нитрендипина оказывало у пациентов с СД: снижение риска смерти от ССЗ – на 70% (p=0,001), инсульта – на 69% (p=0,02), а всех сердечно-сосудистых событий – на 62% (p=0,002) [29].

Два года лечения нитрендипином в исследовании SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China) привели к достоверному снижению инсульта на 38%, смертности от инсульта – на 58%, сердечно-сосудистой смертности – на 39% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо [30].

Таким образом, нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association) нитрендипин является препаратом первого выбора для профилактики вторичных инсультов [31].

В исследованиях PROGRESS (комбинация ИАПФ периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) [32] и SYST-EUR [27, 28, 33, 34] продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития когнитивных расстройств. Особенно наглядно это показано в исследовании SYST-EUR, где применение нитрендипина у пациентов основной группы, в сравнении с терапией пациентов контрольной группы, сократило риск возникновения у них деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. пациентов, 43 против 21 случая, p<0,001). Данные исследования SYST-EUR позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с использованием нитрендипина может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [27, 33].

Предположение о возможности влияния нитрендипина на центральную нервную систему также подтвер-

Ассоциация риска развития НМРК с приемом индапамида (95% доверительный интервал) [61].
Risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) associated with indapamide treatment (95% confidence interval) [61].



ждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [35]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при болезни Альцгеймера: кора, таламус и гиппокамп [36].

Необходимо отметить, что нейропротективный эффект нитрендипина нельзя экстраполировать на всю группу дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании было показано, что только нитрендипин и отчасти нилвадипин, представляющие собой небольшие молекулы, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют снижению уровня β -амилоида. Другие дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин и нифедипин) в эксперименте не оказывали влияния на уровень β -амилоида или даже повышали его [37, 38].

Длительное время в РФ препараты нитрендипина отсутствовали. Затем на фармацевтическом рынке появилась фиксированная комбинация – нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг, основанная на результатах исследования SYST-EUR [39]. Однако в этом исследовании у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг, а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом 5–20 мг и/или гидрохлортиазидом 12,5–25,0 мг [27, 28]. В инструкции по применению данной фиксированной комбинации указан режим дозирования – не более 1 таблетки в сутки [40]. Соответственно у части больных применение только данной фиксированной комбинации не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии [41, 42].

В 2016 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат нитрендипина – Нитремед®

(PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Препарат Нитремед® выпускается в таблетках 10 и 20 мг, режим дозирования устанавливают индивидуально. Суточная доза составляет 10–40 мг в 1–2 приема [43].

Отмечена способность влиять на нейродегенеративные процессы и у индапамида. Так, на фоне его применения происходит подавление продукции β -амилоида [44], а также улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки [45], причем, что интересно, этот эффект не связан прямо с антигипертензивным действием препарата.

Генерический препарат индапамида – Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) является единственным генериком индапамида, с объективными доказательствами терапевтической эквивалентности с двумя формами выпуска оригинального индапамида [46–48]. Успешный опыт использования препарата Индап® в России более двух десятилетий, данные широкомасштабных проектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах РФ и других странах, свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и СД 2-го типа, метаболическим синдромом, у пациентов пожилого возраста). Индап® может применяться как в сочетании с липидснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [26, 49–57]. Появление на российском фармацевтическом рынке еще одной – новой формы выпуска препарата Индап® – таблеток (1 таблетка содержит 2,5 мг индапамида), за счет наличия риски, которая позволяет делить таблетку на 4 равные части (по 0,625 мг), таблетированная форма препарата Индап® способствует не только удобству его применения, но и повышению приверженности пациентов лечению.

Возвращаясь к актуальности проблемы АГ, отметим выполненное под эгидой ВОЗ в 2007–2010 гг. «Исследование проблем глобального старения и здоровья взрослых людей» (SAGE), показавшее, что распространенность АГ в российской популяции нарастает от 47% среди лиц 50–69 лет до 65,2% в группе населения в возрасте 70 лет и старше [58]. Эти данные соответствуют общей мировой тенденции значительного увеличения частоты АГ с увеличением возраста.

Рассмотрим следующий клинический пример.

Пример 2. Пациент С., 78 лет, более 20 лет страдает АГ, 6 мес назад перенес ишемический инсульт. В настоящее время уровень АД – 150/90–165/90 мм рт. ст. Получает комбинированную антигипертензивную терапию: ИАПФ и гидрохлортиазид. Из анамнеза жизни известно, что 5 лет назад проводилось хирургическое лечение с последующей радиотерапией по поводу базальноклеточного рака кожи с локализацией в правой околоушной области.

Больным АГ, в анамнезе у которых имеется транзиторная ишемическая атака или инсульт, рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если исходное САД находится в диапазоне 140–159 мм рт. ст., а целевые значения САД рекомендуется устанавливать на уровне <140 мм рт. ст. [57, 59].

С учетом уровня АД у пациента проведена коррекция антигипертензивной терапии. Пациенту назначена комбинированная медикаментозная терапия: нитрендипин (Нитремед®) в дозе 20 мг/сут 1 раз в день и тиазидоподобный диуретик индапамид 2,5 мг (Индап®) – утром.

Через 2 нед АД достигло устойчивых целевых значений (САД <140 мм рт. ст.) и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 2 мес.

В качестве дополнительного основания к замене гидрохлортиазида на индапамид с учетом анамнеза пациента являются данные двух фармакоэпидемиологических исследований [60, 61], опубликованных в конце 2018 г., в которых продемонстрирована связь между приемом гидрохлортиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Было отмечено, что риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы

гидрохлортиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида. При приеме индапамида, напротив, исследователями отмечена (см. рисунок) отрицательная ассоциация с НМРК [61].

Важным фактором рациональной фармакотерапии является оптимальная ценовая категория, в которой находятся препараты Индап® и Нитремед®, что делает доступными данные антигипертензивные препараты широкому кругу пациентов с АГ [61].

Рассмотрим клинический пример выбора рациональной фармакотерапии у пациента с ИБС.

Пример 3. Пациент Д., 51 год, в течение 3 лет страдает ИБС: стабильная стенокардия напряжения, II функциональный класс. В течение года получает эналаприл 5 мг 2 раза в день, розувастатин 10 мг, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг, триметазидин 20 мг 3 раза в день, нитроглицерин при приступах стенокардии. В семейном анамнезе указания на наличие у бабушки инсульта, у дедушки – деменции, родители страдают АГ. В течение последних 3 мес стал отмечать повышение АД до 150/90 мм рт. ст.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) фармакотерапия пациентов со стабильной ИБС включает

назначение дигидропиридиновых антагонистов кальция в качестве препаратов 1-й линии терапии [62, 63]. С учетомотягощенного семейного анамнеза по АГ, инсульту и когнитивным нарушениям пациенту назначен нитрендипин – Нитремед® в дозе 20 мг/сут 1 раз в день. Через несколько дней АД достигло устойчивых целевых значений и сохранялось таковым весь период наблюдения в течение 3 мес. Отмечает уменьшение числа приступов стенокардии и их продолжительности, в 2 раза сократилось количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю.

На визите спустя 2 нед пациент сообщил, что давно не принимает АСК, поскольку ее прием сопровождается появлением абдоминальных симптомов (метеоризм, чувство распирания в животе, позывы на дефекацию, жидкий кашицеобразный стул), доставляющих ему неудобство. При уточнении анамнеза выяснилось, что аналогичная симптоматика отмечалась и при приеме диклофенака 2 года назад при лечении обострения остеохондроза позвоночника. Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и низкие дозы АСК могут вызывать НПВП-индуцированное поражение кишечника. Пациенту дополнительно назначен ребамипид – Ребагит® в дозе 100 мг 3 раза в день в течение месяца. После проведенного курса пациент возобновил прием АСК, появления абдоминальных симптомов в течение последующих 2 мес наблюдения не отмечалось. Рекомендовано проведение двух повторных месячных курсов приема препарата Ребагит® в течение текущего года.

Чем был обоснован выбор в клиническом примере для лечения/профилактики НПВП-индуцированного кишечника в пользу ребамипида, а не ингибиторов протонной помпы (ИПП)? Известно, что ИПП эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП на уровне верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [64, 65].

Вместе с тем в последнее десятилетие активно изучаются вопросы безопасности самих ИПП [11, 66]. На сайте Американской кардиологической ассоциации опубликованы результаты исследования, в котором изучалась возможная связь между применением ИПП и инсультом. В ходе исследования проанализированы медицинские записи 244 679 пациентов из Дании (средний возраст 57 лет). В течение 6 лет наблюдений у 9489 пациентов был зафиксирован первый ишемический инсульт. По мнению исследователей, прием ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол) повышает риск развития инсульта на 21%. При этом другие группы лекарственных препаратов, используемых для снижения кислотности желудка, не вызывали повышение риска инсульта [67, 68].

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов пожилого возраста продолжительный (на протяжении более 1 года) прием ИПП связан с увеличением риска развития внебольничной пневмонии [69, 70], что при-

обретает дополнительную актуальность в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [71].

Сотрудники университета штата Калифорния (Сан-Диего, США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП. Исследователями были выделены 2 группы пациентов: пациенты, принимавшие ИПП (почти 43 тыс. человек – группа 1), и пациенты, принимавшие H₂-гистаминоблокаторы (почти 8 тыс. больных – группа 2). Уникальность этого исследования заключалась в том, что никаких иных лекарственных препаратов кроме ИПП и соответственно H₂-гистаминоблокаторов участники из обеих групп не принимали. О побочных реакциях, связанных с нарушениями функции почек, сообщали 5,6% испытуемых из группы ИПП и 0,7% из группы H₂-гистаминоблокаторов. Авторы исследования установили, что по сравнению с группой 2 прием ИПП был связан с увеличением риска развития патологии почек: хронической болезни почек – в 28,4 раза; острой почечной недостаточности – в 4,2 раза; терминальной стадии хронической почечной недостаточности – в 35,5 раза; ухудшения функции почек неустановленной этиологии – в 8 раз; нефролитиаза – в 2,8 раза [72].

В ряде исследований отмечается, что ИПП малоэффективны в отношении профилактики НПВП-энтеропатии. Более того, прием ИПП способен увеличивать риск развития этой патологии [73, 74]. Это во многом связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [75–78].

Поэтому, очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП/АСК, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование относительно нового препарата для российских врачей ребамипида, доказавшего свою клиническую эффективность в предупреждении НПВП-опосредованного поражения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ. Ребамипид является доступным, эффективным и безопасным препаратом, способным не только предотвратить повреждение слизистой кишечника, но и лечить НПВП-энтеропатию [78–83].

У пациентов кардиологического профиля в клинических исследованиях ребамипид продемонстрировал эффективность в профилактике повреждений слизистой оболочки ЖКТ при приеме АСК с энтеросолюбильным покрытием [84, 85], двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) [86], нового орального антикоагулянта (НОАК) дабигатрана [87], а также сопутствующей терапии коморбидной патологии НПВП [88], что существенно расширяет диапазон его применения в реальной клинической практике.

Оригинальный препарат ребамипида «Mucosta Tablettes 100 mg» (с 2017 г. «Rebamipide Tablettes 100 mg

Otsuka») компании Otsuka Pharmaceutical Co Ltd (Япония) отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Первый препарат ребамипида – Ребагит® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) зарегистрирован в РФ в 2016 г. Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ [82, 89–94]. И в настоящее время ребамипид включен в рекомендации ведущих профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного

гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне приема НПВП.

В заключение обсуждения вопросов рациональной фармакотерапии сквозь призму мультиморбидности/коморбидности и лекарственной безопасности хотелось бы вспомнить две рекомендации: основоположника научной медицины Гиппократ – «При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила: помогать или, по крайней мере, не вредить», и одного из основоположников русской клинической медицины профессора Матвея Яковлевича Мудрова – «Лечить не болезнь, а больного», о которых не стоит забывать при выборе лекарственной терапии в реальной клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. [Rekomendatsii po ratsional'noi farmakoterapii bol'nykh serdechno-sosudistyimi zabolevaniiami. VNOK. Sektsiia ratsional'noi farmakoterapii. Moscow, 2009 (in Russian).]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 5: 21–6 (in Russian).]
3. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9. [Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. 2013; 11: 45–9 (in Russian).]
4. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol 1998; 51 (5): 367–75. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5
5. Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Конев Ю.В. Семантические трудности при полиморбидности. Клиническая геронтология. 2015; 3–4: 44–6. [Lazebnik L.B., Efremov L.I., Konev Iu.V. Semanticheskie trudnosti pri polimorbidnosti. Klinicheskaia gerontologiya. 2015; 3–4: 44–6 (in Russian).]
6. Чукаева И.И., Самородская И.В., Ларина В.Н. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. Терапевтический архив. 2018; 8: 125–30. [Chukaeva I.I., Samorodskaja I.V., Larina V.N. Sochetannaia patologiya: diskussionnye voprosy terminologii, ucheta i vliianiia na vybor taktiki vedeniia patsienta. Terapevticheskii arkhiv. 2018; 8: 125–30 (in Russian).]
7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 6 (154): 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Iu.V. Istoricheskie osobennosti i semanticheskie trudnosti ispol'zovaniia terminov, oboznachaiushchikh mnozhestvennost' zabolevaniu i odnogo bol'nogo. Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya. 2018; 6 (154): 4–9 (in Russian).]
8. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. [Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31 (in Russian).]
9. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. Consilium Medicum. 2015; 2: 27–33. [Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guatsil. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 27–33 (in Russian).]
10. Коморбидность – проблема XXI века. Новые возможности в арсенале врача при терапии коморбидных состояний. Consilium Medicum. 2015; 12: 13–9. [Komorbidnost – problema XXI veka. Novye vozmozhnosti v arsenale vracha pri terapii komorbidnykh sostoianii. Consilium Medicum. 2015; 12: 13–9 (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 10–8. [Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. Handbook for Practitioners Doctors. 2019 2: 10–8 (in Russian).]
12. Демографический ежегодник России. 2019. <https://rosstat.gov.ru/> [Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2019. <https://rosstat.gov.ru/> (in Russian).]
13. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016 (in Russian).]
14. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4: 45–50. [Shal'nova S.A., Balanova Iu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naia gipertoniia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi

- Federatsii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2006; 4: 45–50 (in Russian).]
15. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naiia gipertenziia i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009; 12: 39–42 (in Russian).]
 16. Cannon CP, Rhee KE, Califf RM et al.; REACH Registry Investigators. Current use of aspirin and antithrombotic agents in the United States among outpatients with atherothrombotic disease (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010; 105 (4): 445–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.014
 17. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf [Klinicheskie rekomendatsii Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (in Russian).]
 18. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051 [Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (1): 7–45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051 (in Russian).]
 19. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных синдромов и симптомов при заболеваниях почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2019. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh sindromov i simptomov pri zabolevaniakh почек i mochevykh putei*. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2019 (in Russian).]
 20. Twiss AM, Harman E, Chesrown S, Hendeles L. Efficacy of calcium channel blockers as main-tenance therapy for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (3): 243–9. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01560.x
 21. Dart RA, Gollub S, Lazar J et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest* 2003; 123 (1): 222–43. DOI: 10.1378/chest.123.1.222
 22. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 101–9. DOI: 10.2147/IBPC.S33982
 23. Кароли Н.А., Ребров А.П. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии у больных ХОБЛ (обзор литературы). *Consilium Medicum. Болезни Органов дыхания. (Прил.)* 2013; 1: 53–9. [Karoli N.A., Rebrov A.P. *Sovremennye podkhody k lecheniiu arterial'noi gipertenzii u bol'nykh KhOBL (obzor literatury)*. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases (Suppl.)*. 2013; 1: 53–9. (in Russian).]
 24. Herrin MA, Feemster LC, Crothers K et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest* 2013; 143 (5): 1312–20.
 25. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 10: 4–9. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii*. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
 26. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 118–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747 [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747 (in Russian).]
 27. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
 28. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2046
 29. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84. DOI: 10.1056/NEJM199903043400902
 30. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20. DOI: 10.1001/archinte.160.2.211
 31. Bufalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK et al. The American Heart Association's recommendations for expanding the applications of existing and future clinical registries: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (19): 2167–79. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182181529
 32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
 33. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
 34. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71–4. DOI: 10.1016/j.jns.2004.09.015
 35. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 103–13. DOI: 10.1007/s00401-009-0522-3
 36. Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [³H] nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90680-8
 37. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Aβ accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.2119/molmed.2010.00180
 38. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
 39. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2015; 2: 41–8. [Kruchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. *Novye gorizonty fiksirovannoi antigipertenzivnoi terapii*. *Krymskii terapeuticheskii zhurnal*. 2015; 2: 41–8 (in Russian).]
 40. Энанорм (Enanorm). http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm [Enanorm (Enanorm). http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm (in Russian).]
 41. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 1: 25–31. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs*. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31 (in Russian).]
 42. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Возможности нитрендипина в лечении артериальной гипертензии, профилактике инсульта и когнитивных нарушений в разных клинических ситуациях на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Справочник поликлинического врача*. 2017; 3: 14–20. [Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. *Vozmozhnosti nitrendipina v lechenii arterial'noi gipertenzii, profilaktike insul'ta i kognitivnykh narushenii v raznykh klinicheskikh situatsiakh na ambulatorno-poliklinicheskoi etape*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2017; 3: 14–20.

- liklinicheskom etape. Handbook for Practitioners Doctors. 2017; 3: 14–20 (in Russian).]
43. Нитремед (Nitremed). https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87479.htm [Nitremed (Nitremed). https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87479.htm (in Russian).]
 44. Igase M, Kohara K, Miki T. The Association between Hypertension and Dementia in the Elderly. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 320648. DOI: 10.1155/2012/320648
 45. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
 46. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 2: 78–82. [Deev A.D., Martsevich S.Ju., Kutishenko N.P., Yakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata INDAP v sravnenii s preparatami ARIFON i ARIFON retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei, naznachayemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s ingibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoye issledovanie. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2006; 2: 78–82 (in Russian).]
 47. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Бобкова Л.П. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности генерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 5: 33–7. [Deev A.D., Martsevich S.Ju., Bobkova L.P. et al. Terapiia arterial'noi gipertonii I i II stepeni. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti generika indapamida v sravnenii s obychnoi i retardirovannoi formoi original'nogo preparata. Handbook for Practitioners Doctors. 2006; 5: 33–7 (in Russian).]
 48. Кутышенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2 (3): 26–30. [Kutishenko N.P., Yakusevich V.V., Deev A.D., Martsevich S.Ju. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti original'nogo indapamida i indapamida-dzhenerika u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'yu randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 2 (3): 26–30 (in Russian).]
 49. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 6: 107–11. [Mamedov M.N. Vozmozhnosti primeneniia indapamida na razlichnykh etapakh serdechno-sosudistogo kontinuuma i v otdel'nykh gruppakh patsientov. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2010; 6: 107–11 (in Russian).]
 50. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справочник поликлинического врача*. 2011; 8: 31–4. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diuretiki v lechenii arterial'noi gipertonii: vybor preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii i farmakoeconomicheskoi effektivnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 8: 31–4 (in Russian).]
 51. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 3: 62–6. [Nedogoda S.V. Diuretiki pri arterial'noi gipertenzii: angely i demony. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2013; 3: 62–6 (in Russian).]
 52. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 7: 37–41. [Pavlova T.V. Rol' diuretikov v lechenii AG. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 7: 37–41 (in Russian).]
 53. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 10: 4–9. [Trukhan D.I., Pozdniakov Ju.M. Vybor diuretika dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 10: 4–9 (in Russian).]
 54. Редькин Ю.В., Николаев Н.А. Фармакоэкономическая эффективность различных схем комбинированной антигипертензивной терапии у пожилых больных. *Терапевтический архив*. 2005; 4: 62–6. [Red'kin Ju.V., Nikolaev N.A. Farmakoeconomicheskaiia effektivnost' razlichnykh skhem kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii u pozhilykh bol'nykh. Therapeutic Archive. 2005; 4: 62–6 (in Russian).]
 55. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Щербаклова Т.Г., Спорова О.Е. Эффективность и безопасность длительной терапии индапом у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 4: 49–54. [Statsenko M.E., Belenkova S.V., Shcherbakova T.G., Sporova O.E. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noi terapii indapom u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2009; 4: 49–54 (in Russian).]
 56. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 11: 18–22. [Trukhan D.I., Pavlova T.V., Viktorova I.A. Optimizatsiia nemedikamentoznogo i medikamentoznogo vozdeistviia na patogeneticheskie faktory razvitiia i techeniia arterial'noi gipertenzii v ramkakh novoi nauchno-issledovatel'skoi obrazovatel'noi ozdorovitel'noi programmy PERSPEKTIVA. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 11: 18–22 (in Russian).]
 57. Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Клиническое значение органопротективных свойств антигипертензивных препаратов в новых рекомендациях по артериальной гипертензии: возможности антагонистов кальция и диуретиков. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (5): 11–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417 [Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The clinical implication of the target organ protective properties of antihypertensive drugs in new guidelines for the management of arterial hypertension: the benefit of calcium channel blockers and diuretics. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 11–8. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190417 (in Russian).]
 58. Lloyd-Sherlock P, Beard J, Nadia Minicuci N et al. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol* 2014; 43 (1): 116–28. DOI: 10.1093/ije/dyt215
 59. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых. РКО. 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf [Klinicheskie rekomendatsii Arterial'naia gipertenzii u vzroslykh. RKO. 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (in Russian).]
 60. Pottegård A, Hallas J, Olesen M et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282 (4): 322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
 61. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (4): 673–81.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
 62. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf [Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. https://scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf (in Russian).]
 63. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (2): 3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757 [Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu khronicheskogo koronarnogo sindroma. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (2): 3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757 (in Russian).]

64. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16 (5): 821–47. DOI:10.18433/j3vzw2f
65. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. klinicheskie rekomendatsii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (in Russian).]
66. Hastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123 (2): 114–21. DOI: 10.1111/bcpt.13023
67. Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (6): 451–7. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000471
68. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One* 2019; 14 (5): e0216750. DOI: 10.1371/journal.pone.0216750
69. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (7): 1332–8. DOI: 10.1111/jgs.15385
70. Ble A, Zirk-Sadowski J, Masoli JA. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66 (12): 2428–9. DOI: 10.1111/jgs.15637
71. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
72. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
73. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 (12): 1699–709. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015
74. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (9): 974–84. DOI: 10.1111/apt.13568
75. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34 (3): 175–82. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000427
76. Vavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11–12): 1269–81. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x
77. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (7): 1001–10. DOI: 10.1038/ajg.2012.179
78. Каратеев А.Е., Мороз Е.В., Крюков Е.В. Поражение тонкой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Альманах клинической медицины*. 2019; 6: 559–67. DOI: 10.18786/2072-0505-201947-048 [Karateev A.E., Moroz E.V., Kriukov E.V. Damage to the small intestine associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Almanac of clinical medicine*. 2019; 6: 559–67. DOI: 10.18786/2072-0505-201947-048 (in Russian).]
79. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016; 10 (4): 97–105. [Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya – Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10 (4): 97–105. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105 (in Russian).]
80. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016; 19: 88–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-88-95 [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A., Nikoghosyan A.A. Clinical and pharmacological features of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2016; 19: 88–95. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2016-19-88-95 (in Russian).]
81. Губська О.Ю., Кузьмінець А. А. НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна Гастроентерологія*. 2018; 5 (103): 50–9. DOI: 10.30978/MG-2018-5-50 [Gubskaya O.Yu., Kuzminets A.A. NSAID-Enterotoxicity: focus on the problem. *Modern Gastroenterology*. 2018; 5 (103): 50–9. DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2018-5-50 (in Russian).]
82. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И. и др. НПВП индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 98–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> [Chorbinskaya S.A., Kudryavceva N.A., Stepanova I.I. et al. NPVP inducedirovannoe porazhenie zheludочно-kishechnogo trakta. Novye vozmozhnosti gastro- i enteroprotekci. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019; 4: 98–104. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> (in Russian).]
83. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskiy sovet – Medical Council*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 (in Russian).]
84. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49 (2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2
85. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
86. Pittayanon R., Piyachaturawat P, Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (9): 1517–22. DOI: 10.1111/jgh.14671
87. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol* 2019; 73 (3): 204–209. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.09.004
88. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaja patologija u klinicheskoi praktike. *Algoritmy diagnostiki i lechenija. Kardiovaskuliarnaja terapija i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
89. Коробейникова Е.П., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах*. 2018; 1 (52): 26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>

- [Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Meditsinskij al'manah*. 2018; 1 (52): 26–30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407> (in Russian).]
90. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 [Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 (in Russian).]
91. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 (in Russian).]
92. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2018; 16: 20–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> [Parfyonov A.I., Belostotsky N.I., Dbar S.R. et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 16: 20–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> (in Russian).]
93. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастроцитопротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–183 [Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Therapy*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–83 (in Russian).]
94. Мецеракова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019; S3 (69): 87. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> [Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. Opyt primeneniya rebamipida v lechenii postluchevogo kolita *Koloproktologiya*. 2019; S3 (69): 87. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2020