

Особенности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у больных с бронхообструктивными заболеваниями

С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, Н.А. Хомякова
ФГБУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ

В статье рассматриваются вопросы лекарственного взаимодействия, развития побочных эффектов у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, которым необходимо проведение эрадикационной терапии. Показано, что лекарственные взаимодействия наблюдаются в подавляющем большинстве случаев при одновременном назначении 5 препаратов и более. Поскольку проведение эрадикационной терапии подразумевает добавление как минимум 3 лекарственных средств, из которых антибактериальные препараты строго регламентированы, крайне желательно использование ингибитора протонной помпы с более низкой аффинностью к цитохрому P450. С учетом имеющихся сведений о лекарственных взаимодействиях авторы полагают, что у пациентов с полиморбидностью прочим антисекреторным препаратам следует предпочесть пантопразол.

Ключевые слова: полипрагмазия, лекарственное взаимодействие, побочное действие, эрадикационная терапия, пантопразол.

The article touches questions on drug interactions, side-effects in patients with bronchoobstructive diseases who need eradication therapy. It has been shown that drug interaction is seen if five and more preparations are prescribed simultaneously. As far as eradication therapy implies addition of minimum 3 preparations out of which antibacterial preparations are strictly regulated, it is extremely desirable to use a proton pump inhibitor with less affinity to cytochrome P450.

The available information on drug interactions makes authors to suggest that Pantoprazol is more preferable in patients with polymorbidity than other antisecretion preparations.

Key words: polypragmasia, drug interaction, side-effects, eradication therapy, Pantoprazol.

Полипрагмазия (от греч. polys — многочисленный, многие 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, ЛС не только действуют на патологический процесс, но и вступают во взаимодействие друг с другом. Рациональным сочетанием препаратов удастся 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, в результате взаимодействия ЛС развивается около 50% побочных реакций на препараты, а среди пациентов, умерших в результате побочных реакций на лекарства, приблизительно 30% погибли в результате взаимодействия препаратов. Поэтому с целью предотвращения неблагоприятных эффектов, снижения эффективности одного и/или обоих из применяемых препаратов, наиболее оправданным является подбор комбинации ЛС с наименьшей степенью взаимодействия.

Необходимо также учитывать зависимость между возрастом и подверженностью лекарственным взаимодействиям. Более того, для многих препаратов встает проблема индивидуального подбора дозы для пациентов 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, которым требуется одновременное

назначение 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% пациентов моложе 65 лет и у 73% — более старшего возраста. Доказано, что прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов. Прием 5 ЛС увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100% [6]. В одном из зарубежных исследований было продемонстрировано, что среднее количество препаратов, принимаемых пациентами (как назначенных докторами, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5, при этом в 96% случаев доктор не знал точно, что принимают их пациенты.

По данным National Center for Health Statistics [14], число американцев, которые принимали хотя бы один рецептурный препарат, увеличилось с 43,5% в период с 1999 по 2000 г. до 48,3% с 2007 по 2008 гг. Число пациентов, принимавших 2 рецептурных препарата и более, возросло с 25,4 до 31,2% за этот промежуток времени, а 5 препаратов и более — с 6,3 до 10,7%. В 2007–2008 гг. принимали как минимум одно лекарственное средство 48,3% американцев в возрасте от 20 до 59 лет, а в возрастной группе 60 лет и старше — 88,4%, причем 76,3% принимали 2 или более рецептурных препарата в предшествующий опросу месяц, а 37% — 5 и более.

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

Таким образом, взаимодействие лекарственных препаратов в современных условиях является одной из наиболее актуальных проблем практической медицины. Знания об основных лекарственных взаимодействиях

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. К медикаментозным средствам, 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.).

Объектом взаимодействия чаще становятся препараты, у которых высока зависимость эффекта от дозы и даже ее незначительное изменение сопровождается существенным изменением терапевтического эффекта. Препараты с низким коэффициентом соотношения токсического и терапевтического действия (т.е. такие медикаменты, у которых совсем небольшое увеличение терапевтической дозы приводит к токсическому действию) также подвержены взаимодействию, вызывающему повышение их токсичности. Все это относится, в частности, к антикоагулянтам, гипотензивным препаратам, сердечным гликозидам, теофиллинам.

В современных условиях, когда пациенты получают одновременно сразу несколько ЛС для лечения их заболевания (заболеваний), проблема лекарственного взаимодействия представляется крайне важной. Ведь неблагоприятные явления, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия, могут приводить к потере терапевтического эффекта или усилению токсичности (передозировке) и как следствие к быстрому проявлению побочных эффектов. Практикующему врачу крайне важно иметь представление об основных механизмах лекарственного взаимодействия, так как во многих случаях потенциальное взаимодействие можно предвидеть на основе знаний о препарате (биодоступность, механизм элиминации, спектр побочных эффектов).

Однако существуют и более простые пути решения данной проблемы. Так, взаимодействие может быть предотвращено за счет отказа от одновременного назначения взаимодействующих препаратов. Примером является использование рациональных комбинаций ингаляционных бронхолитиков и кортикостероидов для лечения бронхо-обструктивных заболеваний, что позволяет не только избежать побочных эффектов, но и усилить эффективность терапии. Кроме того, необходимо более широко использовать ЛС, которые в силу своих фармакокинетических свойств практически не вступают в лекарственные взаимодействия и, следовательно, легко сочетаются с другими медикаментами. В свете вышесказанного становится понятным, что рациональная фармакотерапия пациентов пожилого возраста, нередко имеющих несколько утяжеляющих друг друга заболеваний, представляет собой сложную и актуальную на сегодня проблему. В частности, можно обратиться к рассмотрению случаев проведения эрадикационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смерти в мире, причем ее эпидемиологические показатели продолжают расти [9]. По мнению экспертов ВОЗ, в мире насчитывается около 210 млн больных ХОБЛ. По данным Минздравсоцразвития РФ, общее число больных

ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких в РФ в 2006 г. достигло 2,4 млн человек [10, 13].

ХОБЛ характеризуется частично обратимым (с течением времени необратимым) ограничением скорости воздушного потока, индуцированным особой воспалительной реакцией на действие вдыхаемых патогенных частиц и газов. Обструкция дыхательных путей медленно неуклонно прогрессирует и приводит к более тяжелым расстройствам газообменной функции легких, формируется хроническая дыхательная недостаточность. Заболевание проявляется наряду с легочными (хронический кашель, продукция мокроты, прогрессирующая, персистирующая одышка) существенными внелегочными проявлениями, являющимися следствием гипоксии (снижение массы тела, мышечная слабость, остеопороз). Среди причин развития внелегочных проявлений важное место занимает системное воспаление, вовлекающее в процесс различные органы и системы, а также гипоксемия, малоподвижный образ жизни. Течение ХОБЛ часто осложняется развитием хронического легочного сердца, а легочная гипертензия и недостаточность кровообращения при этом служат основной причиной ранней инвалидизации и смертности больных [2, 7].

Долгое время больной ХОБЛ не предъявляет жалоб, полагая, что кашель, особенно у курильщика, является нормальным состоянием, свойственным любому человеку, и даже одышка, появляющаяся на фоне физической нагрузки, расценивается в рамках возрастных изменений или детренированности. Одышка же, связанная с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока в процессе формирования необратимых изменений в бронхиальном дереве и паренхиме легких, у больного появляется после 45 лет. Временной интервал от момента появления одышки до тяжелой дыхательной недостаточности, обездвиживающей пациента, может варьировать в широких пределах. Однако нередко случаи, когда пациент, постепенно адаптируясь к одышке, обращается за медицинской помощью на фоне обострения, имея тяжелую бронхообструкцию. Эксперты Европейского респираторного общества, оценивая адекватность терапии у больных ХОБЛ, сделали следующие выводы: получают лечение от 2,1 до 14,6% больных ХОБЛ при легкой стадии, 9,7–34% больных при средней стадии и 36,4–65,4% пациентов при тяжелой стадии заболевания.

Современная фармакотерапия ХОБЛ включает применение как бронхолитиков (β_2 -агонистов, м-холинолитиков, теофиллинов), так и противовоспалительных препаратов. И если использование бронхолитиков играет центральную роль в симптоматической терапии (уровень доказательности А), то вопросы назначения кортикостероидов остаются спорными. Крупномасштабные клинические исследования показывают, что длительная монотерапия ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) уменьшает выраженность симптомов и число обострений заболевания, улучшает качество жизни больных. Однако регулярная терапия ИГКС рекомендована пациентам с клиническими симптомами ХОБЛ, ОФВ1 < 50% от должного (ХОБЛ III и IV стадии) и повторяющимися обострениями (3 и более за последние 3 года), причем ИГКС назначают только на фоне регулярной бронхолитической терапии [2]. Системные кортикостероиды назначают также при обострении ХОБЛ со снижением ОФВ1 < 50% (преднизолон 30–40

мг в сутки в течение 10–14 дней) наряду с антибактериальной терапией при наличии клинических признаков бронхиальной обструкции. Длительное лечение системными ГКС не рекомендуется в связи с неблагоприятным соотношением эффективности и риска, так как приводит к различным нежелательным явлениям, в том числе стероидной миопатии, остеопорозу, эрозивно-язвенным поражениям желудочно-кишечного тракта.

И если на I–II стадии можно ограничиться применением ингаляционных и пероральных бронхолитиков, то лечение ХОБЛ III и IV стадий требует добавления кортикостероидов (ингаляционно или системно). Следует отметить, что объем терапии у этой группы пациентов увеличивается также за счет препаратов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых осложнений, связанных с нарастанием явлений правожелудочковой недостаточности, особенно при обострении заболевания. Кроме того, при ХОБЛ наблюдаются значительные дефекты мукоцилиарного клиренса, продукция бронхиального секрета с высокой вязкостью и адгезивностью, что может вызывать дополнительную бронхообструкцию. В этом случае применение муколитических лекарственных средств наряду с указанными ранее является патогенетически обоснованным [7].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что нередко в практике врача встречаются больные, страдающие ХОБЛ, тяжесть состояния которых определяется не только тяжестью основного заболевания, но и сопутствующими заболеваниями, коррекция которых требует назначения нескольких ЛС одновременно, а обострение хронического заболевания еще более усугубляет эту задачу.

Рассматривая вопрос об эрадикационной терапии инфекции хеликобактер пилори, необходимо напомнить, что в марте 2005 г. во Флоренции был принят Консенсус Маастрихт-3 по диагностике и лечению инфекции хеликобактер пилори [12]. 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 данном 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 рекомендовано пролонгировать до 14 дней. Российские рекомендации полностью согласуются с решениями III Маастрихтского консенсуса. Принятый в ноябре 2010 г. четвертый Маастрихтский консенсус повторяет принципиальные подходы к терапии, согласованные экспертами ранее.

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

ИПП являются последней генерацией антисекреторных средств, действующих непосредственно на про-

тонную помпу париетальной клетки, ингибируя ее активность и обеспечивая выраженный антисекреторный эффект независимо от природы кислотостимулирующего фактора. По мере накопления практического опыта были выработаны подходы к дифференцированному использованию различных ИПП в зависимости от особенностей их фармакодинамики [5].

Различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоблокирующего эффекта (зависит от их pH-селективности), взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Установлено, что все ИПП, за исключением пантопразола, обратимо связывают или цистеин-813, или цистеин-321 (лансопразол) протонной помпы, что приводит к ковалентной блокаде протонной помпы. В отличие от них пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами помпы — 813 и 822 [4]. Последний цистеин имеет уникальное значение, так как именно он обеспечивает устойчивость связывания и длительность ингибирования протонной помпы и, соответственно, блокады продукции кислоты. Поэтому после прекращения приема других ИПП кислотность восстанавливается за счет нарушения химической связи с протонной помпой, а при использовании пантопразола — преимущественно в результате синтеза новых помп. В итоге время восстановления секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, а пантопразола — приблизительно 46 ч, т.е. пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [3, 5, 8, 15, 16].

В печени все ИПП подвергаются 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 ЛС, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, β -адреноблокаторы, дигоксин, теофиллин, диклофенак, кларитромицин [11].

В этой связи в случаях, когда необходим сочетанный прием нескольких препаратов, а спектр антимикробных средств регламентирован, крайне желательно использовать ИПП с более низкой аффинностью к цитохрому P450, т.е. с минимальным влиянием на микросомальные ферменты гепатоцитов. Этому условию вполне отвечает пантопразол, который по этому параметру превосходит все другие ИПП [1, 5, 6, 15, 16].

Исследования последних лет, касающиеся исходов эрадикационной терапии с применением пантопразола,

убедительно доказали, что с применением последнего удается добиться требуемого уровня элиминации микроорганизма (85% и более).

В 2010 г. в России был зарегистрирован пантопрозол, выпускаемый компанией КРКА под названием «Нольпаза». Данный препарат не аккумулируется в организме, а повторные приемы в течение суток не влияют на его фармакокинетику. Более того, с учетом особенностей метаболизма нет необходимости в специальном подборе дозы препарата у пожилых больных или пациентов с почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Поэтому, проводя эрадикационную терапию в условиях неизбежной полифармации, из всех существующих ИПП наиболее оправданным представляется выбор пантопрозола (Нольпазы).

В качестве иллюстрации приводим одно из наших клинических наблюдений.

Пациент М., 1946 года рождения, наблюдается в поликлинике с диагнозом ХОБЛ тяжелого персистирующего течения, эмфизема легких. Дыхательная недостаточность II-III степени. Хроническое легочное сердце. Недостаточность кровообращения I степени. Гипертоническая болезнь II стадии. Дискогенная компрессионная радикулопатия L_5S_1 . Грыжа межпозвоночного диска L_5S_1 . Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Табакокурение в анамнезе 28 пачко/лет, не курит с 2005 г.

По поводу ХОБЛ пациент около 2 лет постоянно получает бронходилататоры и ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах – серетид мультидиск 50/500 мкг 2 раза в день, спирава 18 мкг в сутки, ингаляции беродуала в виде дозированного аэрозоля или через небулайзер, АЦЦ 600 мг в сутки, что не исключает дополнительного применения пульмикотра через небулайзер в дозе 500 – 1000 мкг и кортикостероидов системно, а по показаниям и антибактериальных препаратов на фоне обострения заболевания 2 – 3 раза в год.

Помимо этого, постоянно принимает арифон-ретард 2,5 мг по поводу гипертонической болезни и периодически различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – найз, аркоксия, мовалис, диклофенак – в связи с рецидивирующим болевым синдромом в области пояснично-крестцового отдела позвоночника.

На фоне вирусной респираторной инфекции у пациента развилось обострение ХОБЛ, что потребовало госпитализации и дополнительного лечения антибактериальными препаратами, системными кортикостероидами внутривенно и перорально. В результате проведенного лечения признаки бронхолегочной инфекции регрессировали, бронхиальная обструкция уменьшилась. Однако через 2 нед после выписки из стационара у пациента усилились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, иррадиировавшие в правую ногу по задненаружной поверхности бедра и голени, онемение по наружной поверхности стопы.

При обращении в поликлинику больной предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, кашель с трудно отделяемой слизистой мокротой, заложенность в груди, боль в пояснице и правой ноге, слабость, быструю утомляемость.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы бледные, цианотичные. Отмеча-

ется пастозность стоп. При перкуссии над легкими звук коробочный, при аускультации – дыхание ослабленное везикулярное, выслушиваются рассеянные сухие хрипы, усиливающиеся при форсированном дыхании. Частота дыханий 19 в минуту, при движении до 22 в минуту. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Частота сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление 160/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не пальпируется. «Пузырные» симптомы отрицательные. Стул со склонностью к запорам. Дизурии нет. Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Поза анталгическая, дефанс мышц спины. Боль при пальпации паравертебральных точек в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ограничение при движении вниз, в стороны. Определяется гипестезия L_5S_1 справа. Положительные симптомы натяжения. Сухожильные рефлексы справа снижены. Ахиллов рефлекс справа отсутствует. Тазовые функции сохранены.

По данным исследования функции внешнего дыхания сохраняются вентиляционные нарушения по смешанному типу: генерализованная обструкция III-IV степени (ОФВ1 43%), рестрикция II степени (ЖЕЛ 64%). Сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии SpO_2 91–89% (гипоксия 1–2-й степени), которая снижается при физической нагрузке до 86%.

При дополнительном обследовании компьютерная томография выявлена грыжа диска нижнего поясничного и верхнего крестцового отделов позвоночника на фоне динамической нестабильности данных отделов и выраженного остеопороза (снижение минерализации костной ткани до 32%), вызванной как хронической гипоксией, так и периодически проводимыми курсами лечения системными кортикостероидами.

По поводу обострения дискогенной компрессионной радикулопатии L_5S_1 с выраженным мышечно-тоническим и корешковым синдромом пациенту были дополнительно назначены анальгетики группы НПВС внутримышечно и перорально (диклофенак, мовалис), миодокалм (150 мг 3 раза в день). Болевой синдром несколько уменьшился, но через неделю от начала лечения у пациента появились почти постоянные тупые ноющие боли в эпигастральной области, уменьшавшиеся после приема пищи, ночные боли, тошнота, изжога, неприятный привкус во рту.

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

Учитывая характер жалоб больного, результаты осмотра и эхографии, была выполнена эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС), при которой: пищевод свободно проходим, слизистая 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, по задней стенке определяется язва размером 0,5 см. Слизистая постбульбарных отделов отечная, пастозная. Заключение: язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Острые эрозии антрального отдела желудка. Хеликобактер пилори ++++. Недостаточность кардии.

Учитывая необходимость проведения противоязвенной и эрадикационной терапии, больному, вынужденному ежедневно принимать 7 лекарственных препаратов для лечения основных заболеваний, во избежание развития побочных эффектов, для снижения риска нежелательных лекарственных взаимодействий был рекомендован 10-дневный курс эрадикационной терапии: пантопразол (Нольпаза) 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг х 2 раза в день, с последующим четырехнедельным приемом пантопразола (Нольпазы) 20 мг ежедневно, утром, до первого приема пищи.

К 3-му дню терапии больной отметил полное прекращение болей, изжоги. Проведенная на 28-й день контрольная ЭГДС выявила полное рубцевание язвенного дефекта и эрозий. Никакого отрицательного влияния на самочувствие и состояние пациента рекомендованная терапия пантопразолом не оказала, никаких нежелательных побочных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при ведении пациентов, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, утяжеляющих друг друга. Необходимо помнить, что лечение основного заболевания или его обострения может вызвать обострение другого, и назначать рациональную фармакотерапию, учитывая возможное лекарственное взаимодействие.

Литература

1. Афонин А.В., Молчанова А.Ю., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. //Российские медицинские вести. 2009. - № 3. - С. 1-4.
2. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Под редакцией А.Г. Чучалина. Пересмотр 2008 г. - М.: Атмосфера. - С. 19-22, 60-72.

3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. //РМЖ. 2003. - № 2. - С. 43-48.
4. Исаков В.А. //Клиническая фармакология и терапия. 2004. - № 1. - С. 26-32.
5. Логинов А.Ф. //Фарматека. 2009. - № 13. - С. 29-33.
6. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: в 2-х т. Т. 1; пер. с англ. - М.: Медицина, 1991. 656 с.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», СПб.: «Невский диалект», 1998. Сс. 23-25, 192-195, 275-280
8. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Овчинникова Н.И., Иванов А.Н., Солуянова И.П. // Фарматека. 2008. - № 13. - С. 62-67.
9. Calverley P.M., Walker P. //N. Engl. J Med 2004; 350: 2645-53.
10. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., Vermeire P.A., Buist A.S. et al. //Eur Respir J 2006; 27(1): 188-207
11. Huber R., Hartman M., Bliesath H. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 34 (5): 185-94.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. //Gut 2007; 56 (6): 772-81.
13. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A. et al. //Lancet 2005; 366 (95): 1875-81.
14. National Center for Health Statistics: "NCHS Data Brief No 42, September 2010"//www. Webmd.com.
15. Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets package insert. Philadelphia: Wyeth Laboratories; 2000.
16. Sachs G. //ALTANA Pharma Symposium. 2002; 9-10.