

С.И. ПИМАНОВ, д.м.н., профессор, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации
и переподготовки кадров ВГМУ, Витебск

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ:

КРАТКИЙ ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ЧАСТЬ II)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может сопутствовать астме, хроническому кашлю или ларингиту, не являясь их причиной, а также быть одним из факторов, способствующих возникновению и поддержанию этих заболеваний. Пробное лечение ингибиторами протонной помпы рекомендуется для лечения экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, которые имеют типичную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Эффект лечения ингибиторами протонной помпы не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод, ингибиторы протонной помпы, пищевод Барретта, эрозивный эзофагит

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФА- ГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ): АСТМА, ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ И ЛАРИНГИТ

Монреальский консенсус зафиксировал связь ГЭРБ с астмой, хроническим кашлем и ларингитом.

Вместе с тем была отмечена этиологическая много-факторность этих расстройств, не сводящаяся только к ГЭРБ (табл. 1).

Эпидемиологические исследования доказали высокую частоту ассоциации ГЭРБ с бронхиальной астмой и хроническим кашлем, но причинно-следственная связь остается неясной. По данным одного из когортных исследований установлено, что ГЭРБ может быть причиной хронического кашля, не имеющего явной причины, в 21–41% слу-

Таблица 1. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	ГЭРБ может рассматриваться как возможный кофактор у больных астмой, хроническим кашлем или ларингитом. Должно быть предпринято тщательное обследование всех пациентов, имеющих астму, не связанную с ГЭРБ	1B
2	Диагностика рефлюксного ларингита должна осуществляться только по данным ларингоскопии	1B
3	Пробное лечение ИПП рекомендуется для лечения экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, которые имеют типичную ГЭРБ	1C
4	Эзофагогастродуоденоскопия не рекомендуется для установления ГЭРБ-зависимой астмы, хронического кашля или ларингита	1C
5	Мониторирование рефлюкса должно осуществляться перед пробным лечением ИПП у пациентов без типичных симптомов ГЭРБ	2C
6	Не отвечающие на пробное лечение ИПП пациенты должны пройти дополнительное обследование	2C
7	Хирургическое лечение, как правило, не должно использоваться для лечения экстраэзофагеальных симптомов у пациентов, которые не отвечают на лечение ИПП	1B

Таблица 2. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Потенциальный риск от приема ИПП

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	При появлении побочных эффектов от ИПП может быть осуществлена его замена	2C
2	Пациенты с остеопорозом могут продолжать лечение ИПП. Опасность остеопороза и перелома шейки бедра не должна влиять на решение продолжать длительное лечение ИПП, кроме случаев с наличием других факторов риска перелома шейки бедра	1B
3	Лечение ИПП может быть фактором риска возникновения инфекции Clostridium difficile и поэтому должно использоваться с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск этой инфекции	1B
4	Кратковременное применение ИПП может повышать риск возникновения внебольничной пневмонии. Такой риск отсутствует у пациентов, длительно принимающих ИПП	2B
5	Эффект лечения ИПП не снижается у пациентов, принимающих клопидогрел, в то же время у них не повышается риск сердечно-сосудистых осложнений	1A

чаев. Большое популяционное исследование выявило повышение отношения шансов в сравнении с контролем для фарингита (OR = 1,60), афонии (OR = 1,81) и хронического ларингита (OR = 2,01) в случаях эзофагита или стриктур пищевода.

Монреальским консенсусом была подтверждена редкость ситуации наличия внепищеводных расстройств при отсутствии типичных пищеводных симптомов ГЭРБ [6]. Поэтому всем пациентам с астмой, хроническим кашлем и ларингитом необходимо исследование по выявлению причины заболевания, не связанной с ГЭРБ. Если амбулаторная (суточная) рН-метрия не выявляет связи рефлюкса и проявлений внепищеводных проявлений ГЭРБ, следует искать другие причины астмы, хронического кашля и ларингита. ГЭРБ может сопутствовать астме, хроническому кашлю или ларингиту, не являясь их причиной, а также быть одним из факторов, способствующих возникновению и поддержанию этих заболеваний. Наличие даже эрозивной ГЭРБ не означает, что она является причиной имеющейся у больного астмы, хронического кашля или ларингита.

Для доказательства связи рефлюкса и внепищеводных симптомов используется рН-метрическое мониторирование и оценка приступов астмы или кашля с последующим определением предложенных около 20 лет назад показателей – индекса симптомов и вероятности ассоциации симптомов.

Рефрактерность к ингибиторам протонной помпы (ИПП) при внепищеводных проявлениях

ГЭРБ предполагает безуспешное лечение этими препаратами в течение 2–3 мес.

■ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ОТ ПРИЕМА ИПП

Побочные эффекты ИПП в виде головной боли, диареи и диспепсии наблюдаются менее чем у 2% пациентов (табл. 2). Замена применявшегося ИПП на другой может быть осуществлена у этих пациентов, как и у тех, которые не отреагировали на использованный препарат этой группы. Исследований, подтверждающих обоснованность таких рекомендаций, мало.

■ По данным одного из когортных исследований установлено, что ГЭРБ может быть причиной хронического кашля, не имеющего явной причины, в 21–41% случаев

Известна ассоциация витаминной и минеральной недостаточности с приемом ИПП. Возможность дефицита витамина B₁₂ может возникнуть в связи с тем, что абсорбция кобаламина требует соляной кислоты и пепсина, причем последний необходим для расщепления белков, в комплексе с которыми кобаламин поступает с пищей. Имеются обзоры, демонстрирующие отсутствие связи длительного приема ИПП и дефицита витамина B₁₂, однако у пожилых людей такой побочный эффект имеется. Логично ожидать дефицит железа при использова-

нии ИПП, однако при отсутствии определенных заболеваний железодефицитная анемия не развивается.

В 2010 г. FDA указала на потенциальную опасность костных переломов при длительном использовании ИПП. Снижение кислотопродукции приводит к уменьшению освобождения ионизированного кальция из кальциевых солей и белковых соединений. Есть данные, что ИПП ингибируют опосредованную остеокластами резорбцию кости. Убедительно не доказана связь приема ИПП и переломов непосредственно с ИПП-индуцированным остеопорозом, причем имеющаяся некоторая ассоциация может быть объяснена общими независимыми факторами риска. В двух метаанализах 2011 г. установлен весьма незначительно повышенный риск переломов (OR = 1,2), однако анализируемые исследования имели выраженную гетерогенность, что ограничивает ценность полученных выводов.

Снижение кислотопродукции может влиять на кишечную микрофлору. Установлено многократное увеличение относительного риска появления инфекций *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* и *Clostridium difficile* на фоне лечения ИПП.

Существуют метаанализы и систематизированные обзоры, показывающие некоторое увеличение риска внебольничных пневмоний при использовании ИПП. В случае устранения гетерогенности рандомизированных исследований было показано, что при кратковременном приеме ИПП отношение шансов (OR) составило 1,92 (95% CI 1,40–2,63, $p = 0,003$), а при постоянном применении – 1,11 (95% CI 0,90–1,38, $p < 0,001$), на основании чего экспертами была сделана рекомендация №4 этого раздела [13].

■ КЛОПИДОГРЕЛ И ИПП

Весьма важной проблемой, вызывавшей на протяжении последних 5 лет острые дискуссии среди кардиологов и гастроэнтерологов, является взаимодействие клопидогрела и ИПП.

В октябре 2008 г. в журнале *Circulation* был опубликован Консенсус 2008 г. ACCF (American College of Cardiology Foundation) / ACG (American College of

Gastroenterology) / AHA (American Heart Association) по снижению гастроинтестинального риска от антиагрегантной терапии и НПВП, в котором указана необходимость применения ИПП при назначении клопидогрела в случае наличия факторов риска желудочно-кишечного кровотечения [14]. Однако вскоре стали появляться публикации о нецелесообразности такой комбинации.

■ ГЭРБ может сопутствовать астме, хроническому кашлю или ларингиту, не являясь их причиной, а также быть одним из факторов, способствующих возникновению и поддержанию этих заболеваний. Наличие даже эрозивной ГЭРБ не означает, что она является причиной имеющейся у больного астмы, хронического кашля или ларингита

Неблагоприятное действие ИПП на антиагрегантный эффект клопидогрела связано с общими путями метаболизма, а именно с влиянием на ферментную систему CYP2C19 и CYP3A4. Большинство ИПП метаболизируется преимущественно через эти ферментные системы. Клопидогрел, как и ИПП, является пролекарством, 85% его метаболизируется эстеразами в неактивную форму. Оставшаяся часть клопидогрела метаболизируется группой ферментов CYP (P450), в т. ч. CYP2C19 и CYP3A4. В результате этих превращений образуется активный метаболит клопидогрела, который воздействует на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и обуславливает антиагрегационный эффект. Экспериментальные исследования *in vitro* показали снижение антиагрегационного эффекта клопидогрела в присутствии ИПП.

Ослабление кардиопротективного эффекта клопидогрела и увеличение частоты повторных инфарктов миокарда в случае совместного применения с омепразолом было показано рядом исследований, в т. ч. OCLA (Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin), и американскими учеными во главе с S. Dunn (2008) в

исследовании CREDO. В то же время отдельные особенности дизайна этих исследований критиковались, а в американском исследовании E. Aubert et al. (2008) по результатам анализа национальной базы данных MEDCO обсуждаемые положения убедительно не подтвердились.

В 2009–2010 гг. FDA и Европейское медицинское агентство (EMA) отметили опасность побочных сердечно-сосудистых эффектов при совместном применении клопидогрела и ИПП, в частности омепразола, лансопразола и эзомепразола.

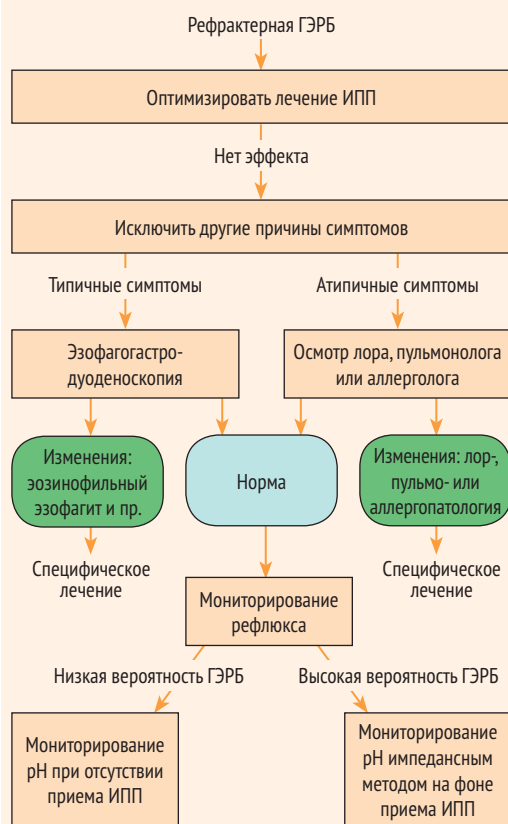
Однако в последние годы были проведены метаанализы, которые не подтвердили опасность сочетания ИПП и клопидогрела. По анализу 26 исследований, ориентируясь на первичные (инфаркт миокарда, инсульт, окклюзия стентов и смерть) и вторичные конечные точки (повторная госпитализация из-за сердечно-сосудистой симптоматики или для выполнения реваскуляризации), не обнаружено увеличение риска возрастания сердечно-сосудистых событий при назначении ИПП совместно с клопидогрелом. Отличия риска (RD) при исключении из

анализа деклансопразола отсутствовали (RD = 0,0). Метаанализ по первичным и вторичным конечным точкам, а также их комбинации показал практически отсутствие повышения риска от приема ИПП на фоне клопидогрела (RD = 0,02, 0,02 и 0,05 соответственно) [15]. Более поздние метаанализы также не выявили такого повышения риска [16, 17]. Последний систематизированный обзор по этой теме, вышедший после опубликования американских рекомендаций, подытожил последние публикации. Установлен ряд неблагоприятных с точки зрения предотвращения тромбообразования патофизиологических эффектов ИПП на фоне применения клопидогрела: уменьшение степени падения индекса реакционной способности тромбоцитов, снижение 5-дифосфат-индуцируемой агрегации тромбоцитов, повышение реактивности P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и более высокий риск резистентности к клопидогрелу. В то же время отсутствовали отличия в частоте сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов, принимающих клопидогрел, от группы, где использовался клопидогрел в

Таблица 3. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). ГЭРБ, рефрактерная к ИПП

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Прежде всего при рефрактерной ГЭРБ требуется оптимизировать лечение ИПП	1C
2	Эзофагогастродуоденоскопия должна быть выполнена у рефрактерных к лечению больных с типичными или диспепсическими симптомами для исключения заболеваний, не связанных с ГЭРБ	2C
3	У больных с сохраняющимися, несмотря на лечение, внепищеводными симптомами ГЭРБ этиология патологии должна быть уточнена с привлечением оториноларинголога, пульмонолога и аллерголога	1C
4	Пациенты с рефрактерностью к лечению и отрицательными результатами эндоскопии при типичных проявлениях заболевания или отрицательными результатами исследований у оториноларинголога, пульмонолога и аллерголога при атипичных проявлениях ГЭРБ должны пройти амбулаторное мониторирование рефлюкса	1C
5	Мониторирование рефлюкса при отсутствии лечения может быть выполнено различными методами длительной рН-метрии Мониторирование рефлюкса на фоне лечения должно выполняться импедансной рН-метрией для того, чтобы была возможность регистрации некислотного рефлюкса	2B 1B
6	В случаях рефрактерности к лечению при ГЭРБ с сохраняющимися доказанными рефлюксами, вызывающими клинические проявления, должно быть применено дополнительное антирефлюксное лечение, которое может включать хирургические методы или препараты, влияющие на релаксацию нижнего пищеводного сфинктера (агонист GABA(b)-рецепторов) Пациенты с предполагаемой рефрактерностью к лечению и имеющие отрицательные результаты на наличие рефлюкса по данным рН-метрии вряд ли имеют ГЭРБ, а лечение ИПП у них должно быть прекращено	2C 1C

Рисунок. Алгоритм диагностики ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПП



сочетании с ИПП (OR: 1,07; 95% CI: 0,44–2,59; $p = 0,88$), а частота желудочно-кишечных осложнений в последней группе была ниже (OR: 0,16; 95% CI: 0,04–0,62; $p = 0,008$). Сделан вывод об ослаблении эффекта клопидогрела при введении ИПП, а также об отсутствии клинического значения таких влияний на сердечно-сосудистые события [18]. На основании метаанализов эта рекомендация имеет максимальный уровень силы и качества доказательности, т. е. в ближайшие годы обсуждаемое положение не изменится.

ГЭРБ, РЕФРАКТЕРНАЯ К ИПП

Эксперты отметили увеличивающееся количество пациентов с симптомами ГЭРБ, у которых

лечение ИПП не дает ожидаемого эффекта. На сегодняшний день нет четкого определения термина «рефрактерная к лечению ГЭРБ» («рефрактерная ГЭРБ») (табл. 3). Понятно, что оценка эффекта от лечения может зависеть от особенностей симптоматики, режима назначения ИПП (обычная или удвоенная доза). Также имеет значение критерий оценки – учитывается частичное или полное отсутствие действия от фармакотерапии. Фактически наличие рефрактерной ГЭРБ определяется пациентом на основании своего неудовлетворительного самочувствия из-за рефлюксов. Около 30–40% пациентов отмечают по меньшей мере частичное сохранение какой-либо симптоматики при лечении ГЭРБ. При атипичной симптоматике рефрактерность к лечению ГЭРБ наблюдается чаще.

■ Фактически наличие рефрактерной ГЭРБ определяется пациентом на основании своего неудовлетворительного самочувствия из-за рефлюксов. Около 30–40% пациентов отмечают по меньшей мере частичное сохранение какой-либо симптоматики при лечении ГЭРБ

Другими факторами, ассоциированными с рефрактерностью к лечению, являются большая длительность заболевания, плохая приверженность фармакотерапии (compliance) и ожирение. По мнению автора статьи, целесообразно придерживаться позиции, аналогичной той, которая была выработана кардиологами при характеристике резистентной артериальной гипертензии [19]. Вероятно, следует различать: 1) рефрактерную ГЭРБ и 2) неконтролируемую, или псевдорефрактерную, ГЭРБ. При рефрактерной ГЭРБ нет достаточного клинического эффекта от терапии, хотя диагноз верный и лечение соблюдается в полном объеме. В случае псевдорефрактерной ГЭРБ возможны следующие варианты: а) лекарственные препараты назначаются в неполном объеме; б) приверженность пациента к лечению низкая; в) имеется другая недиагностированная патология.

Приверженность к лечению ИПП, с которым первоначально пациент согласился на приеме у врача (adherence), в дальнейшем составила только 60% по данным масштабного исследования, проведенного в США. Оптимальное время приема ИПП наблюдали только 46% пациентов.

Авторы рекомендаций предложили алгоритм диагностики у пациентов с ГЭРБ, рефрактерной к лечению ИПП (рис.). Понятие «отсутствие приема ИПП» предполагает их отмену по меньшей мере за 7 дней до исследования.

Общепринятым исследованием является катетерный метод суточной pH-метрии, однако существует и бескатетерная методика эндоскопической фиксации миниатюрного датчика Bravo на слизистой оболочке пищевода. Импедансная pH-метрия заключается в получении сочетанной информации о pH и об окружающем сопротивлении (импедансе), зависящем от наличия рядом с датчиком жидкостного содержимого, что позволяет оценить кислотный и не кислотный рефлюкс. Известно, что резистентная к лечению неэрозивная ГЭРБ может иметь три причины: 1) наиболее частый вариант – есть рефлюкс, есть микроскопические изменения

слизистой оболочки пищевода; 2) патологического рефлюкса нет, но при эпизодах физиологического рефлюкса есть ощущения, т. е. присутствует «гипер-сенситивный пищевод»; 3) патологического рефлюкса нет, при эпизодах рефлюкса нет ощущений, плохой ответ на ИПП, т. е. имеется «функциональная изжога» (наблюдается редко). Таким образом, в отдельных случаях глубинная патофизиологическая основа жалоб, характерных для ГЭРБ, аналогична таковой при функциональной диспепсии.

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЭРБ

Лос-Анджелесская классификация эзофагита показала хорошую воспроизводимость при проведении исследования разными специалистами и становится наиболее популярной во всем мире. (табл. 4). Степени тяжести А и В по этой классификации рассматриваются как легкие, а С и D – как тяжелые. Повторная эндоскопия обязательна при тяжелом эзофагите и желательна при степени АВ через 2 мес. после лечения ИПП. При неэрозивной ГЭРБ в случае отсутствия вновь появившихся симптомов повторная эндоскопия не нужна.

Таблица 4. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Осложнения ГЭРБ

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Лос-Анджелесская классификационная система должна использоваться при эндоскопическом описании эзофагита	1B
	Пациенты со степенью тяжести эзофагита А по Лос-Анджелесской классификации должны пройти дополнительное обследование для подтверждения ГЭРБ	2C
2	Повторная эндоскопия должна быть выполнена у пациентов с тяжелой эрозивной рефлюксной болезнью после курса антисекреторной терапии для исключения эзофагита Барретта	2C

Таблица 5. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Осложнения ГЭРБ

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Лечение ИПП рекомендуется после проведения дилатации в нижней части пищевода при нижнем пищеводном кольце Schatzki	2C
2	Скрининг на пищевод Барретта показан у пациентов с его высоким риском на основании критериев эпидемиологического исследования	2B
3	Клинические проявления ГЭРБ при пищеводе Барретта лечатся так же, как и при отсутствии пищевода Барретта	1B
4	Пациенты с пищеводом Барретта, обнаруженном при эндоскопии, должны придерживаться режима лечения и проходить обследование в соответствии с принятыми рекомендациями	1B

Пептические стриктуры, как отмечено в комментариях к рекомендациям, наблюдаются нередко и, возможно, связаны с широким использованием антисекреторных средств (табл. 5). Чаще возникают у европеоидов, пожилых, длительно не лечивших ГЭРБ пациентов. Обычная локализация – в области Z-линии – место перехода многослойного плоского эпителия в однослойный цилиндрический. При эндоскопических инъекциях вводят 40 мг/мл триамсинолона в область стриктуры в 4 квадранта.

Кольца Шацкого (Schatzki rings) – утолщение преимущественно мышечной оболочки пищевода

до 2 см выше гастроэзофагеального соединения (тип А) и/или утолщение слизистой оболочки в области Z-линии (тип В), что приводит к сужению пищевода. Может протекать бессимптомно или проявляться дисфагией. Наблюдается примерно у 6–15% взрослых людей, подвергшихся соответствующим обследованиям. Этиология неизвестна, есть некоторая ассоциация с пищеводом Барретта.

Лечение пищевода Барретта оговаривается в соответствующих консенсусах и рекомендациях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. No5. P. 1179–1187.
2. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. P. 308–328.
3. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S. et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. P. 254–260.
4. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатологии, колопроктологии. 2011. №4. С. 4–13.
5. Solaymany-Dodaran M., Card T.R., West O. Cause-Specific Mortality of People With Barrett's Esophagus Compared With the General Population: A Population-Based Cohort Study // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. No7. P. 1357–1383.
6. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P. 1900–1920.
7. Hunt R.H., Tytgat G.N., Malfertheiner P. et al. Whistler Consensus // J. Clin. Gastroenterol. 2007. Vol. 41. P. 47–50.
8. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 249–256.
9. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. 2008. Vol. 336. P. 924–926.
10. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. P. 646–664.
11. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // Arch. Intern. Med. 2006 Vol. 166. P. 965–971.
12. Wileman S.M., McCann S., Grant A.M. et al. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. CD003243.
13. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 31. P. 1165–1177.
14. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 1894–1909.
15. Gerson L.B., McMahon D., Olkin I. et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature // Dig. Dis. Sci. 2012. Vol. 57. P. 1304–1313.
16. Kwok C.S., Jeevanantham V., Dawn B. et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis // Int. J. Cardiol. 2013 (in press).
17. Chen M., Wei J.F., Xu Y.N. et al. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel // Cardiovasc. Ther. 2012. Vol. 30. P. 227–233.
18. Chen J., Chen S., Lian J. et al. Pharmacodynamic Impacts of Proton Pump Inhibitors on the Efficacy of Clopidogrel In Vivo – A Systematic Review // Clin. Cardiol. 2013. Vol. 36. No4. P. 184–189.
19. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Резистентная артериальная гипертония: новое и неизменно значимое // Сердце. 2013. Т. 12. №2. С. 123–132.