

# СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛОПИДОГРЕЛА И ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ЕСТЬ ЛИ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ СЕГОДНЯ

С. Ю. Марцевич, А. Ю. Суворов\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Совместное применение клопидогрела и ингибиторов протонной помпы (ИПП), возможное влияние ИПП на эффективность клопидогрела часто вызывает вопросы у практикующих врачей. Тем не менее, массивная анти тромботическая терапия значительно повышает риск поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Сегодня известно о большом количестве исследований, в которых изучалось совместное применение этих препаратов. Рассмотрены результаты наиболее крупных из этих исследований, а также обсуждаются вопросы безопасности совместного использования клопидогрела и ИПП, влияние на отдаленные исходы кардиологических заболеваний и выбор определенного ИПП.

**Ключевые слова:** клопидогрел, ингибиторы протонной помпы, безопасность лечения.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):665-671**

## Concomitant administration of clopidogrel and proton pump inhibitors: are there any open questions left today?

S. Yu. Martsevich, A. Yu. Suvorov\*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Concomitant administration of clopidogrel and proton pump inhibitors (PPI), the possible influence of PPI on the effectiveness of clopidogrel often raises questions among practitioners. Massive antithrombotic therapy increases the risk of upper gastrointestinal tract lesions. Concomitant administration of these drugs is studied in a large number of trials. Results of the most significant of these trials are considered. Safety of concomitant administration of clopidogrel and PPI, its impact on long-term outcomes of cardiovascular diseases, and a choice of particular PPI are also discussed.

**Key words:** clopidogrel, proton pump inhibitors, safety of treatment.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):665-671**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asuvorov@gnicpm.ru

## Введение

Массивная анти тромботическая терапия занимает одно из важнейших мест в современной кардиологии. Длительное применение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии регламентировано российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-4]. Одним из основных классов анти тромботических препаратов, наиболее часто применяемых в кардиологии, являются антиагреганты (табл. 1). Длительность приема антиагрегантных препаратов больными ССЗ часто является неопределенно долгой [2, 3, 6]. Длительное использование комбинации антиагрегантов позволяет снизить риск развития новых сердечно-сосудистых событий, улучшить ближайшие и отдаленные исходы ССЗ, что было продемонстрировано в ряде крупных международных клинических исследований, таких, как ISIS-2 [7], CURE [8], COMMIT [9].

Длительный прием анти тромботических препаратов в значительной степени повышает риск развития геморрагических осложнений. На сегодняшний день наиболее эффективными с точки зрения профилактики поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются ингибиторы протонной пом-

пы (ИПП) и блокаторы  $H_2$  – гистаминовых рецепторов. Однако, в 2009 г. European Medicines Agency (EMA) и американская U.S. Food and Drug Administration (FDA) опубликовали предупреждения о возможном взаимодействии между ИПП и клопидогрелом [10, 11], в частности, затронув омепразол и эзомепразол.

Для практического врача существует ряд объективных вопросов, связанных с проведением гастропротекции у пациентов, принимающих антиагреганты. Во-первых, влияет ли совместный прием ИПП и клопидогрела на эффективность последнего, а также на отдаленные исходы ССЗ, на риск повторных сердечно-сосудистых катастроф. Во-вторых, в некоторых исследованиях обсуждалась проблема, все ли ИПП одинаково применимы с клопидогрелом и другими антиагрегантами.

Данный обзор посвящен поиску ответов на вопросы, поставленные выше, с позиций известных международных клинических исследований и данных доказательной медицины в связи с высокой значимостью рисков осложнений двойной антиагрегантной терапии.

## Особенности взаимодействия антиагрегантов и ингибиторов протонной помпы

Клопидогрел относится к классу тиенопиридинов и является пролекарством. Фармакокинетика клопидогрела и ИПП связана с работой особой изоформы цитохрома P450, CYP2C19. После всасывания в кишеч-

Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ  
**Суворов Александр Юрьевич** – м.н.с. того же отдела

Таблица 1. Классификация антиагрегантов в зависимости от блокируемого рецептора [адаптировано из 5]

<b>Ингибиторы ЦОГ-1</b>	необратимые ингибиторы: ацетилсалициловая кислота обратимые: ибупрофен
<b>Ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов</b>	необратимые: клопидогрел, тиклопидин, празугрел обратимые: тикагрелор, кангрелор, элиногрел
<b>Ингибиторы фосфодиэстеразы</b>	Дипиридамол Цилостазол
<b>Ингибиторы GPIIb/IIIa – рецепторов</b>	Абциксимаб, тирофибан, эптифибатид Антагонисты рецепторов к тромбоксану Терутробан
<b>Антагонисты рецепторов к тромбину (PAR-1)</b>	Ворапаксар Атопаксар

нике клопидогрел проходит через печень, где подвергается биотрансформации с помощью CYP2C19. В результате после повторного прохождения через печень образуется активный метаболит R-130964, который необратимо связывается с АДФ тромбоцитов. Изоформа CYP2C19 также метаболизирует большинство ИПП, таких, как омепразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол [12, 13].

Таким образом, ИПП, являясь конкурентными ингибиторами CYP2C19, могут препятствовать превращению клопидогрела в активный метаболит, тем самым снижая его эффективность, что может повлечь повышение агрегационной активности тромбоцитов с последующим развитием тромбообразования [14].

Ниже приведена упрощенная схема метаболизма клопидогрела. После абсорбции в кишечнике, благодаря работе различных изоформ цитохрома P450, клопидогрел подвергается превращению в активный метаболит R-130964. Существуют данные о том, что некоторые препараты способны конкурентно блокировать различные изоформы P450, препятствуя переходу клопидогрела в активный метаболит [12].

Гипотезы о возможном клинически значимом взаимодействии между клопидогрелом и ИПП впервые выдвинута в 2008 г. [15], после того, как стали известны результаты небольшого обсервационного исследования, в котором было продемонстрировано возможное снижение агрегационной активности тромбоцитов *ex vivo* [16]. В исследование было включено 105 пациентов после проведенной ангиопластики, которым проводилась двойная антиагрегантная терапия с ИПП. В 2009 г. ЕМЕА и FDA публикуют предупреждения о возможном взаимодействии между ИПП и клопидогрелом [10, 11]. Такое взаимодействие потенциально могло бы привести к снижению антиагрегантного эффекта клопидогрела и увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих данные препараты.

Таким образом, практикующие врачи столкнулись с проблемой выбора совместного использования клопидогрела и ИПП у пациентов с высоким риском же-

лудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Единственным способом решения такой задачи являлось проведение широкомасштабных клинических исследований с клопидогрелом и ИПП.

### Стратификация риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих дезагреганты

Совместное назначение ИПП и дезагрегантов преследует единственную цель – снижение риска развития эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Развитие кровотечения на фоне острых сердечно-сосудистых катастроф, например, при инфаркте миокарда (ИМ) значительно ухудшает ближайший прогноз пациента [17, 18].

Факторы риска развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ неоднократно перечислялись в клинических рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и в российских рекомендациях [3, 6, 19]. К ним относят хронические заболевания верхних отделов ЖКТ в анамнезе, такие как эрозивные поражения, наличие *H. Pylori*, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, предшествующие ЖКК, прободение язвы, а также пожилой возраст, прием препаратов, влияющих на систему гемостаза, прием нестероидных противовоспалительных препаратов [20]. Назначение двойной антиагрегантной терапии часто необходимо даже у пациентов с эрозивно-язвенным поражением, отмена дезагрегантов или снижение дозы представляется опасным в связи с высоким риском последующих сердечно-сосудистых событий [21]. Таким образом, совместное использование ИПП позволяет снизить риск развития кровотечения и других тяжелых осложнений (прободная язва) (рис. 1).

ИПП уменьшают секрецию соляной кислоты желудочного сока на срок до 36 час. Обсервационные исследования продемонстрировали, что использование ИПП приводит к снижению риска развития ЖКК. Так, в исследовании случай-контроль по совместному применению антисекреторных препаратов и НПВС с 2779



Рисунок 1. Тактика ведения пациентов при необходимости длительной антиагрегантной терапии и при наличии факторов риска поражения ЖКТ [адаптировано из 20]

пациентами с эндоскопически подтвержденным ЖКК и контрольной группой из 5532 человека отмечалось снижение риска возникновения ЖКК при добавлении ИПП к клопидогрелу [отношение рисков (ОР) 0,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,07-0,49] [22]. Меньшие по размеру когортные исследования демонстрируют аналогичное снижение риска при назначении ИПП вместе с клопидогрелом исследования [23]. Аналогичные результаты наблюдались и в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) COGENT: пациенты, принимавшие комбинацию аспирина с клопидогрелом имели большее количество событий со стороны ЖКТ, таких, как ЖКК, язвенное или эрозивное поражение, по сравнению с пациентами, которые дополнительно принимали омепразол (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18-0,63) [24].

### Данные о взаимодействии ИПП и клопидогрела, полученные *ex vivo*

Исследования функции тромбоцитов *ex vivo* могут служить в качестве косвенных маркеров оценки клинической эффективности клопидогрела. Существуют стандартные тесты агрегационной активности тромбоцитов, где оценивается АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов, а также новые способы, например, измерение степени фосфорелирования VASP-фосфопротеина плазмы крови [25]. В современных исследованиях тесты агрегационной активности оцениваются именно с помощью VASP-теста. Важно понимать, что оценка агрегационной способности тромбоцитов является косвенным методом и не позволяет однозначно судить о влиянии совместного приема препаратов на отдаленный прогноз.

Как отмечалось ранее, все ИПП метаболизируется через систему CYP2C19, но в разной степени. Известно о нескольких небольших исследованиях, где изучалось взаимодействие клопидогрела и ИПП *ex vivo*. Так, в 2-х исследованиях с клопидогрелом, празугрелом и ИПП в одном случае изучалось влияние лансопризола на агрегационную активность тромбоцитов, а в другом – ингибирование CYP2C19 наиболее известными ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол, и рабепразол). В первом случае лансопризол несколько снижал агрегационную активность тромбоцитов при использовании клопидогрела, во втором – лансопризол и пантопризол в большей степени оказывали ингибирующее воздействие на CYP2C19 по сравнению с другими ИПП [26, 27].

Влияние омепразола на антитромбоцитарные эффекты клопидогрела оценивались в двойном слепом исследовании OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study [15], включившем 124 пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел в дозе 75 мг/д и аспирин) и омеприазол в дозе 20 мг/д, либо плацебо. Агрегационная активность оценивалась с помощью VASP-теста. Результаты достоверно продемонстрировали снижение агрегационной способности тромбоцитов в группе получавших омепразол.

В другом РКИ PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association study) со 104 пациентами после коронарного стентирования использовалась двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел в дозе 150 мг/д и аспирин). В течение 1 мес пациенты получали омепразол или пантопризол (в дозах 20 мг/д, соответственно). На основании результатов VASP-теста в груп-

Таблица 2. Некоторые исследования, в рамках которых изучалось взаимодействие клопидогрела и ИПП

Исследование	Тип исследования	Годы проведения	n	ИПП	Результаты
Ho P.M. et al. [29].	Ретроспективное когортное	2003-2006	5244	Нет данных	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОШ 1,25 для смертельного исхода или повторной госпитализации в группе ИПП</li> <li>Выявлена связь</li> </ul>
Juurlink D.N. et al. [30]	Случай-контроль	2002-2009	734	П <sup>1</sup> О <sup>1</sup> Л <sup>1</sup> Р <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>О<sup>1</sup>Л<sup>1</sup>Р<sup>1</sup>: ОШ 1,4 (ДИ 1,1–1,77) для повторного ОИМ</li> <li>П<sup>1</sup>: ОШ 1,02 (ДИ 0,7-1,47) для повторного острого ИМ</li> <li>Выявлена связь</li> </ul>
Aubert A.E. et al. [31]	Ретроспективное когортное	2005–2006	4521	Нет данных	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОШ 1,86 (ДИ 1,63-2,12) в группе ИПП</li> <li>Выявлена связь</li> </ul>
Pezalla E. et al. [32].	Ретроспективное когортное	2008	712	Нет данных	<ul style="list-style-type: none"> <li>5% частота ИМ за 1 год в группе ИПП,</li> <li>1,38% среди группы «контроль»</li> <li>Выявлена связь</li> </ul>
Mistry S.D. et al. [33]	Ретроспективное когортное	Нет данных	176	Нет данных	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОШ 1,63 (ДИ 1,01-2,63) для ИПП</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
O'Donoghue M.L. et al. [34].	Анализ propensity score matching	2009, 2010	4529	П <sup>1</sup> О <sup>1</sup> Э <sup>1</sup> Л <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОР 0,94 для комбинированной конечной точки</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
Rassen J.A. et al. [35].	Ретроспективное когортное	2001-05	3996	П <sup>1</sup> О <sup>1</sup> Э <sup>1</sup> Л <sup>1</sup> Р <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Относительный риск для повторного ИМ/смерти 1,22 (ДИ 0,99-1,51)</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
Zairis M.N. et al.[36].	Ретроспективное когортное	1 год	340	О <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОР для повторного ИМ/смерти 1,1 (ДИ 0,6-1,8)</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
Simon T. et al. [37].	Ретроспективное когортное	2005	н/д	П <sup>1</sup> О <sup>1</sup> Э <sup>1</sup> Л <sup>1</sup> Р <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффекта не отмечено</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
Wayne A. et al. [38].	Ретроспективное когортное	1999-2005	7593	П <sup>1</sup> О <sup>1</sup> Э <sup>1</sup> Л <sup>1</sup> Р <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отношение рисков для ССЗ 0,99 (ДИ 0,82-1,19)</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
Bhatt D.L. et al. [24].	Рандомизированное клиническое исследование	2008	1876	О <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОР 0,99 (ДИ 0,68-1,44)</li> <li>Связь не выявлена</li> </ul>
SPICE Trial [39].	Рандомизированное клиническое исследование	2010-2011	320	О <sup>1</sup> П <sup>1</sup> Э <sup>1</sup> , ранитидин, розувастатин, аторвастатин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Э<sup>1</sup>: ОШ 2,9 (95% ДИ 1,1-7,7; p&lt;0,001)</li> <li>О<sup>1</sup>: ОШ 0,24 (95% ДИ 0,08-0,59; p&lt;0,001)</li> <li>повлияли на агрегационную способность &gt;10%</li> </ul>

П<sup>1</sup> – пантопразол; О<sup>1</sup> – омепразол; Э<sup>1</sup> – эзомепразол; Л<sup>1</sup> – лансопразол; Р<sup>1</sup> – рабепразол; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

пе принимающих омепразол было отмечено значимо более выраженное снижение агрегационной способности, чем в группе с пантопразолом [28].

### Современные исследования совместного применения ИПП и клопидогрела

Исследования совместного применения клопидогрела и ИПП продолжают и сегодня. Чаще всего это когортные исследования, либо субанализ в рамках рандомизированных клинических исследований, преследовавших другие цели. Ниже представлены результаты некоторых из них (табл. 2).

Одним из самых известных РКИ, связанных с совместным применением омепразола и клопидогрела, является исследование COGENT [24]. Целью этого рандомизированного двойного слепого клинического исследования являлось изучение эффективности и без-

опасности применения омепразола и двойной антиагрегантной терапии среди 3761 пациента с ИБС. Пациенты, получавшие антиагрегантную терапию принимали либо омепразол в дозе 20 мг/сут, либо плацебо, период наблюдения в среднем составил 106 дней, максимум 341 день. Исследование COGENT является на данный момент единственным РКИ с жесткими конечными точками. Первичными конечными точками являлись развитие желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), язвенного или эрозивного поражения, перфорации в верхних отделах ЖКТ, а также новые сердечно-сосудистые события: смерть от ССЗ, нефатальный острый ИМ, реваскуляризация, нарушение мозгового кровообращения. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска развития гастроэнтерологических осложнений среди пациентов, принимавших омепразол. Частота кровотечений из

верхних отделов ЖКТ на фоне применения омепразола была значимо ниже по сравнению с плацебо (ОР 0,13; 95% ДИ 0,03-0,56;  $p=0,001$ ). Важно отметить, что при анализе конечных точек, связанных с ССЗ, значимых различий в группах отмечено не было. Сердечно-сосудистые события наблюдались у 109 пациентов, 4,9% в группе принимающих омепразол и 5,7% в группе плацебо (относительный риск в группе принимавших омепразол 0,99; 95% ДИ 0,68-1,44;  $p=0,96$ ); субанализ в группах высокого риска ССЗ также не продемонстрировал значимых различий [24].

В двух других РКИ, PRINCIPLE-TIMI 44 ( $n=201$ ) [40] и TRITON-TIMI 38 ( $n=13\ 608$ ) [41] также изучался вопрос совместного применения ИПП и клопидогрела и празугрела. В исследовании PRINCIPLE-TIMI 44 конечной точкой являлось снижение активности тромбоцитов по результатам агрегометрии, в TRITON-TIMI 38 – комбинированная конечная точка, включившая смерть от ССЗ, новый ИМ или мозговой инсульт. В PRINCIPLE-TIMI 44 были включены пациенты после чрескожных коронарных вмешательств, из которых 102 получали нагрузочную дозу празугрела, 99 пациентов получали нагрузку клопидогрелом в дозе 600 мг. Значимых различий на основании агрегометрии спустя 30 мин после нагрузочной дозы выявлено не ( $p=0,98$ ). Спустя 15 дней после использования клопидогрела в дозе 150 мг/сут также не отмечено значимых различий в группах, получающих и не получающих ИПП ( $p=0,06$ ). В исследовании TRITON-TIMI 38 ( $n=13\ 608$ ) пациенты с острым коронарным синдромом за время госпитализации получали празугрел ( $n=6813$ ) или клопидогрел ( $n=6795$ ). ИПП получали 33% включенных пациентов: омепразол ( $n=1675$ ), пантопразол ( $n=1844$ ), эзомепразол ( $n=613$ ), лансопразол ( $n=441$ ). На основании результатов комбинированной конечной точки, значимых различий между принимаемыми ИПП выявлено не было [в группе получавших клопидогрел ОР 0,94 (95% ДИ 0,80–1,11), в группе получавших празугрел ОР 1,00 (95% ДИ 0,84–1,20)].

В другом РКИ – SPICE [39], проведенном в 2010-2011 гг. ( $n=320$ ) ставилась цель изучить взаимодействие ИПП и клопидогрела, а также ранитидина, аторвастатина и розувастатина. Оценка проводилась на основании VASP-теста. Показатели анализировались через 30 и 60 дней. Комбинированной конечной точкой являлась смерть от любой причины, острый ИМ, необходимость повторной реваскуляризации, мозговой инсульт, время наблюдения составило 1 год. В результате было выявлено, что применение эзомепразола и омепразола повлияли на агрегационную способность >10% [отношение шансов (ОШ) 2,9; 95% ДИ 1,1-7,7;  $p<0,0001$  и ОШ 0,24; 95% ДИ 0,08-0,59;  $p<0,0001$  соответственно]. В то же время, известно и о других РКИ, где оценивалось влияние ИПП на агрегационную спо-

собность тромбоцитов при совместном применении с двойной антиагрегантной терапией. В РКИ, проведенном в Японии в 2009-2011 гг. включено 130 пациентов с острым коронарным синдромом, получавших двойную антиагрегантную терапию. Пациенты получали фамотидин в дозе 20 мг или омепразол в дозе 10 мг/сут. В обеих группах не было отмечено достоверного влияния на агрегационную функцию тромбоцитов по результатам VASP-теста [42]. В другом РКИ в 2010 г. было включено 88 пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию. Все пациенты получали эзомепразол (20 мг/д) или фамотидин (40 мг/д). Агрегационная активность была оценена при помощи VASP-теста в начале исследования, а затем через 28 дней. Значимого снижения агрегационной активности не было выявлено в обеих группах [43].

### Блокаторы $H_2$ -гистаминовых рецепторов

Использование блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов может подавлять производство соляной кислоты в ЖКТ на 37%-68% в течение 24 час [44]. В то же время известно о том, что блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не влияют на фармакокинетическую активность клопидогрела [42]. Стандартные дозы имеют достаточно скромный защитный эффект у пациентов, принимающих аспирин. Так, в РКИ FAMOUS было включено 404 пациента с эрозивным или язвенным поражением, принимавших аспирин в дозе 75-325 мг получали фамотидин 20 мг 2 р/д или плацебо в течение 12 нед. При приеме аспирина было отмечено достоверное снижение развития новых язвенных поражений у принимавших фамотидин (3,8% против 23,5%;  $p=0,0002$ ) [45]. В другом исследовании случай-контроль блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не оказывали существенного защитного действия на пациентов, принимавших клопидогрел (относительный риск 0,83, [0,20-3,51]). На данный момент нет РКИ, где бы напрямую сравнивали ИПП и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. В то же время, в одном из когортных исследований с 987 пациентами, принимавшими двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел в дозе 75 мг и аспирин), использование ИПП приводило к большему снижению риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,002-0,21), чем использование блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,18-0,91) [23]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований для принятия решения о том, каким пациентам необходимо однозначно назначить ИПП, и для каких возможно ограничиться применением блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

## Обсуждение

Количество исследований, где прямо или косвенно рассматривается вопрос совместного применения ИПП и клопидогрела, достаточно велико. Во многих из них изучалось влияние ИПП на метаболизм клопидогрела, в основном на основании агрегометрии и VASP-теста. В то же время результаты этих исследований достаточно противоречивы, а сами исследования представляют собой небольшие РКИ или когортные исследования, в которых проводился определенный субанализ. На основании этих результатов довольно трудно достоверно судить о возможном влиянии ИПП на метаболизм клопидогрела, при этом результаты исследования COGENT [24] продемонстрировали отсутствие снижения влияния на агрегацию тромбоцитов.

Важным вопросом является влияние применения ИПП на отдаленные конечные точки у кардиологических пациентов, на частоту повторного ИМ, ранней постинфарктной стенокардии, тромбозов стентов, необходимости повторной реваскуляризации и т.д. В таких РКИ, как COGENT [24], PRINCIPLE-TIMI 44 [40], TRITON-TIMI 38 [41] не было выявлено достоверного влияния на конечные точки, связанные со смертностью и новыми сердечно-сосудистыми событиями. Результаты других, более мелких когортных исследований, остаются противоречивыми.

Выбор определенного ИПП из группы или назначение пациентам блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, по-видимому, не является нерешенным вопросом. Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов не продемонстрировали достаточной эффективности для предотвращения поражения ЖКТ во время двойной антиагрегантной терапии. Что касается ИПП, по результатам РКИ TRITON-TIMI 38 [41], достоверная разница между наиболее распространенными ИПП по влиянию на ближайший и отдаленный прогноз отсутствует. Таким образом, имеющаяся доказательная база свидетельствует об отсутствии влияния ИПП, в том числе омепразола, на ближайшие и отдаленные исходы у кардиологических пациентов.

С другой стороны, польза от применения ИПП у пациентов с высоким риском, имеющих в анамнезе поражения ЖКТ, достаточно велика. Своевременное назначение ИПП позволяет предотвратить развитие таких тяжелых осложнений, как кровотечения, прободение язвы. Безусловно, назначение ИПП касается пациентов с высоким риском, использование ИПП у всех пациентов

было бы неоправданным. После разрешения острой фазы ССЗ необходимость длительного применения ИПП возможно оценить эндоскопически. Использование ИПП в виде курса в остром периоде у пациентов с высоким риском, пока проводится массивная антитромботическая терапия, по-видимому, является целесообразным, т.к. результаты исследований не выявили достоверного влияния на ближайший и отдаленный прогноз со стороны ССЗ.

Клинические рекомендации по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (2012) и Американской ассоциации сердца (2013) [3, 6] придерживаются аккуратной формулировки о том, что влияние ИПП на метаболизм клопидогрела *in vivo* не доказано, оставляя принятие решения лечащему врачу. Так, в европейских рекомендациях говорится о необходимости проведения гастропротекции у пациентов при наличии факторов риска, в американских рекомендациях отмечается, что на сегодня нет очевидных признаков того, что фармакокинетическое взаимодействие между клопидогрелом и некоторыми ингибиторами протонной помпы имеет значимые клинические последствия, и использование ИПП у пациентов с высоким риском перевешивает опасения, вызванные фармакокинетическим взаимодействием.

## Заключение

Результаты крупных международных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что применение наиболее распространенных ИПП, в том числе омепразола, совместно с клопидогрелом и другими антиагрегантами безопасно с точки зрения исходов ССЗ. Использование ИПП одновременно с двойной антиагрегантной терапией у пациентов с высоким риском поражения ЖКТ оправдано, поскольку массивная антитромботическая терапия резко увеличивает риск эрозивно-язвенного поражения и кровотечений. Использование конкретного ИПП является выбором лечащего врача, т.к. достоверных различий по возможному влиянию между препаратами на метаболизм тиенопиридиновых антиагрегантов в РКИ продемонстрировано не было.

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

## Литература

- National guidelines for the treatment of acute coronary syndromes without persistent ST elevation on ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; 5 (8): 411-40. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2006;5(8):411-40).
- National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8): 415-500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6(8):415-500).
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(2):166-81.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2013;61(4):e78-140.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *NEJM* 2001;345(7):494-502.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
- U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Update to the Labeling of Clopidogrel Bisulfate (Marketed as Plavix) to Alert Healthcare Professionals About a Drug Interaction With Omeprazole (Marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>. Accessed by 24.10.2014.
- European Medicines Agency. Public Statement on Possible Interaction Between Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors. Available at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>. Accessed by 24.10.2014.
- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2002;30(11):1288-95.
- Richter T, Mordt TE, Heinkele G, et al. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2004;308(1):189-97.
- De Miguel A, Ibanez B, Badimon JJ. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thrombosis and haemostasis* 2008;100(2):196-203.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *JACC* 2008;51(3):256-60.
- Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *JTH* 2006;4(11):2508-9.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTE trial. *Eur Heart J* 2009;30(12):1457-66.
- Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116(24):2793-801.
- Martsevich SY, Kutishenko N.P., Tolpygina SN, et al. Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (5) suppl: 2-72. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7(5) приложение:2-72).
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122(24):2619-33.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2010;152(1):1-9.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *The American journal of gastroenterology* 2007;102(3):507-15.
- Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77(3-4):173-7.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *NEJM* 2010;363(20):1909-17.
- Wentworth JK, Pula G, Poole AW. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is phosphorylated on Ser 157 by protein kinase C-dependent and -independent mechanisms in thrombin-stimulated human platelets. *The Biochemical journal* 2006;393(Pt 2):555-64.
- Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2004;32(8):821-7.
- Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *Journal of clinical pharmacology* 2008;48(4):475-84.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *JACC* 2009;54(13):1149-53.
- Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-44.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7):713-8.
- Aubert AE, Epstein RS, Teagarden JR et al. Proton Pump Inhibitors Effect on Clopidogrel Effectiveness: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Circulation* 2008;118:5815.
- Pezalla E, Day D, Pulliadhath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *JACC* 2008;52(12):1038-9.
- Mistry SD, Trivedi HR, Parmar DM, et al. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian journal of pharmacology* 2011;43(2):183-6.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374(9694):989-97.
- Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120(23):2322-9.
- Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG, et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *The Canadian journal of cardiology* 2010;26(2):e54-7.
- Simon T, Verstuylt C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *NEJM* 2009;360(4):363-75.
- Wayne A, Ray KTM, Griffin MR, et al. Outcomes with Concurrent Use of Clopidogrel and Proton-Pump Inhibitors: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2010;152(6):337-45.
- Foundation ACoC. The Evaluation of the Influence of Statins and Proton Pump Inhibitors on Clopidogrel Antiplatelet Effect (SPICE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(20s1):B219-B
- Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116(25):2923-32.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 2007;357(20):2001-15.
- Yano H, Tsukahara K, Morita S, et al. Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;76(11):2673-80.
- Tunggal P, Ng FH, Lam KF, et al. Effect of esomeprazole versus famotidine on platelet inhibition by clopidogrel: a double-blind, randomized trial. *American Heart Journal* 2011;162(5):870-4.
- Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987;28(9):1120-7.
- Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9684):119-25.

Поступила: 22.10.2014

Принята в печать: 23.10.2014