

Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств

А.Л. КОМАРОВ¹, О.О. ШАХМАТОВА¹, В. МУРАСЕЕВА¹, Е.С. НОВИКОВА¹, Е.В. ГУСЬКОВА², Е.П. ПАНЧЕНКО¹

¹Отдел клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – изучить взаимосвязь между приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП) и риском развития тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым процедурам чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и получающих двойную антиагрегантную терапию.

Материалы и методы. Исследование представляет собой проспективный регистр пациентов, которым успешно выполнено плановое ЧКВ. Влияние приема ИПП (омепразола и пантопразола) на частоту комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических артерий и тромбоз эмболия легочной артерии – оценивали с помощью критерия Log-Rank, а также в рамках многофакторного анализа (регрессионная модель пропорционального риска Кокса).

Результаты. Всего в исследование включен 391 пациент (23,1% женщины, средний возраст 61,2 ± 10,4 года). Медиана длительности наблюдения составила 18 мес. За этот период времени зарегистрировано 34 неблагоприятных события. Log-Rank-анализ показал, что доля пациентов без неблагоприятных событий в группе омепразола достоверно ниже в сравнении с пациентами, не получающими ИПП (0,56 против 0,84, Log-Rank $p=0,003$), а для пантопразола такой закономерности не выявлено (0,89 против 0,84, Log-Rank $p=0,21$). Средний уровень остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ), а также число больных с высокой ОРТ (>208 PRU) достоверно не различались между группами омепразола, пантопразола и группой пациентов, не получающих ИПП. По данным многофакторного анализа, прием омепразола оказался независимым предиктором развития тромботических осложнений после планового ЧКВ (отношение шансов 3,75, 95% доверительный интервал 1,72–8,17, $p=0,0009$).

Заключение. Длительный прием омепразола (не менее 30 сут) является независимым предиктором тромботических осложнений у пациентов, перенесших плановое ЧКВ.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, омепразол, пантопразол, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, риск сердечно-сосудистых осложнений.

Proton pump inhibitors receiving and prognosis of patients after scheduled percutaneous coronary interventions

A.L. KOMAROV¹, O.O. SHAKHMATOVA¹, V. MURASEEVA¹, E.S. NOVIKOVA¹, E.V. GUSKOVA², E.P. PANCHENKO¹

¹Department of Clinical Problems of Atherothrombosis of the National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

The urgency of the study is determined by the lack of data necessary in order to assess the safety of prolonged use of proton pump inhibitors (PPI) in patients with IHD combined with anti-aggregant therapy.

The aim of the study was to study the relationship between the use of PPI and the risk of thrombotic complications in patients undergoing planned procedures of percutaneous coronary interventions (PCI) and receiving dual antiplatelet therapy.

Materials and methods. The study is a prospective register of patients who successfully underwent planned percutaneous coronary intervention (PCI). The effect of PPI (omeprazole and pantoprazole) on the frequency of the combined end point cardiovascular death, ACS, AI, TIA, peripheral arterial thrombosis and PE was assessed using the Log-Rank criterion, as well as in a multivariate analysis (Cox proportional risk regression model).

Results. A total of 391 patients were included in the study (23.1% women, mean age 61.2 [Symbol] 10.4 years). The median duration of follow-up was 18 months. During this period of time, 34 adverse events were recorded. Log-Rank analysis showed that the proportion of patients without adverse events in the omeprazole group was significantly lower in comparison with patients who did not receive PPI (0.56 vs. 0.84, Log-Rank $p=0.003$), and for pantoprazole no such pattern was found (0.89 against 0.84, Log-Rank $p=0.21$). The average level of residual platelet reactivity (ORT), as well as the number of patients with high ORT (> 208 PRU), did not differ significantly between the groups of omeprazole, pantoprazole and the group of patients not receiving PPI. According to multivariate analysis, omeprazole was an independent predictor of thrombotic complications after a planned PCI (OR 3.75, 95% confidence interval 1.72-8.17, $p=0.0009$).

Conclusion. Long-term use of omeprazole (at least 30 days) is an independent predictor of thrombotic complications in patients who underwent planned PCI.

Keywords: proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole, IHD, percutaneous coronary interventions, risk of cardiovascular complications.

АДФ – аденозиндифосфат
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ОКС – острый коронарный синдром
ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов
ОШ – отношение шансов
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с целью профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне комбинированной антитромботической терапии в настоящее время рекомендовано ведущими кардиологическими сообществами [1, 2]. После того как подобное лечение было широко внедрено в рутинную клиническую практику, опубликованы результаты достаточно большого количества наблюдательных исследований и регистров, оценивающих его эффективность и безопасность [3–10]. Показано, что наряду с ожидаемым положительным действием в виде снижения частоты геморрагических осложнений, прием ИПП может быть сопряжен с негативным эффектом этих препаратов на частоту тромботических осложнений у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [11].

При анализе потенциальных причин подобного негативного эффекта исследователи обратили внимание на потенциальное фармакокинетическое взаимодействие ИПП с клопидогрелом [12]. Дело в том, что ИПП метаболизируются цитохромами P-450 (преимущественно изоформами CYP2C19 и CYP3A4). Помимо этого, цитохром CYP2C19 превращает неактивный клопидогрел в его активный метаболит, оказывающий антиагрегантное действие. Таким образом, совместный прием с ИПП может приводить к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Фармакокинетические исследования показали, что наиболее выраженные межлекарственные взаимодействия наблюдаются при назначении омепразола и эзомепразола, лансопризол занимает промежуточное положение, а прием пантопризола и рабепразола ассоциируется с наименьшим влиянием на активацию клопидогрела [4, 13–15]. После получения указанных данных FDA выпустило официальное предупреждение о возможном негативном влиянии совместного приема омепразола и клопидогрела [16]. Указанная информация внесена в официальную инструкцию по применению клопидогрела. В последующие годы врачи стали чаще назначать пантопризол как препарат, преимущественно метаболизирующийся цитохромом CYP3A4. Однако сдвиг в сторону назначения пантопризола принципиально не изменил картину: анализ реальной клинической практики продолжал демонстрировать, что прием ИПП может увеличивать риск неблагоприятных ишемических осложнений [17, 18]. Рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния ИПП на частоту сердечно-сосудистых осложнений, выполнено немного. Ни одно из них не подтвердило выявленную в наблюдательных исследованиях закономерность: согласно их результатам, у принимающих клопидогрел пациентов сопутствующее назначение ИПП не ухудшало прогноз [19–22]. Самое крупное из этих исследований COGENT ($n=3761$) [22]. В это исследование включались больные, у которых имелись показания к длительному приему двойной антитромбоцитарной терапии

(аспирин и клопидогрел). Пациентам дополнительно назначали омепразол 20 мг в сутки или плацебо. Важной особенностью дизайна являлось то обстоятельство, что в исследование не включались больные с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (обусловленным, например, наличием эрозивного эзофагита или варикозным расширением вен пищевода). Через год наблюдения частота больших сердечно-сосудистых осложнений между группами достоверно не различалась (4,9% в группе омепразола против 5,7% в группе плацебо; $p=0,98$). Существенным ограничением данного исследования является его преждевременное завершение по коммерческим соображениям.

Отсутствие отрицательного негативного эффекта омепразола по итогам рандомизированных исследований, а также сопоставимые результаты применения омепразола и пантопризола в рамках реальной клинической практики привели к тому, что применение ИПП стали рассматривать не как самостоятельный фактор риска, непосредственно оказывающий влияние на вероятность развития атеротромботических осложнений, а как некий маркер «тяжести» пациента [11]. Действительно, во многих наблюдательных исследованиях пациенты, принимавшие ИПП, считались «тяжелее» по исходным характеристикам. Так, в исследовании M. Charlot и соавт. пациенты группы ИПП были в среднем на 3 года старше, чаще страдали сахарным диабетом с различными его осложнениями, хронической болезнью почек и цереброваскулярной болезнью [8].

В исследовании S. Bhurke и соавт. больные, которым назначались ИПП, характеризовались большими значениями индекса коморбидности Charlson, а также чаще страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [23]. В рамках исследования PARIS прием ИПП ассоциировался с меньшей частотой ранней отмены двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов, которые расценивались как более тяжелые с точки зрения риска ишемических осложнений [24].

Нашей группой ранее также получены данные, указывающие на увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений у получающих клопидогрел пациентов со стабильной ИБС, которым назначался омепразол на срок 30 дней и более [25].

Несмотря на отрицательные результаты исследования COGENT, вопрос о наличии ассоциации между приемом ИПП (в частности, омепразола) и увеличением риска атеротромботических осложнений у пациентов с ИБС остается открытым. Многие исследователи делают акцент на то, что численность пациентов, включенных в наблюдательные исследования, продемонстрировавшие негативный эффект омепразола, в 10 раз и более превосходит численность пациентов, включенных в соответствующие рандомизированные исследования. Кроме того, длительность рандомизированных исследований (в том числе самого крупного из них – COGENT) была достаточно небольшой, тогда как в рамках наблюдательных исследований различия по частоте неблагоприятных исходов продолжают накапливаться по мере удлинения времени наблюдения за пациентами [26].

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., в.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза

Мурасеева Валерия – клинический ординатор

Новикова Елена Степановна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза

Гуськова Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-кардиолог

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., руководитель отд. клинических проблем атеротромбоза

Контактная информация:

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., м.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза; тел.: 8(495)414-67-80; e-mail: Olga.shahmatova@gmail.com

Цель исследования – в рамках одноцентрового проспективного регистра изучить взаимосвязь между приемом ИПП и риском развития тромботических осложнений у больных, подвергавшихся плановым процедурам чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и получающих двойную антиагрегантную терапию.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте от 35 до 85 лет со стабильной формой ИБС, подвергнутых успешному плановому ЧКВ. Набор пациентов осуществлялся с 2013 по 2017 г.

Критерии исключения из исследования: 1) недавние тромботические эпизоды: острый коронарный синдром (ОКС) или ишемический инсульт (ИИ)/ транзиторная ишемическая атака (ТИА) менее 1 мес назад, венозная тромбоэмболия менее 6 мес назад; 2) стенокардия IV функционального класса (ФК); 3) ХСН NYHA IV; 4) постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов; 5) потребность в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов; 6) противопоказания к антиагрегантной терапии; 7) тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз (активный онкологический процесс, выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, рефрактерная к лечению высокая артериальная гипертензия). Наличие патологии, увеличивающей риск кровотечений из ЖКТ (в первую очередь анамнез эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ), не являлось противопоказанием для включения в исследование.

При включении в исследование все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию: аспирин 75–100 мг в сутки, клопидогрел в течение 6–12 мес после ЧКВ (продолжительность определялась лечащим врачом), статины, а при наличии дополнительных показа-

ний – бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты к рецептору ангиотензина. При недостаточном антиагрегантном и/или гипотензивном эффекте к терапии добавляли нитраты, антагонисты кальция, ивабрадин, диуретики. ИПП назначались по усмотрению лечащего врача. Учитывался факт приема того или иного ИПП в течение периода времени не менее 30 сут.

Длительность проспективного наблюдения за больными составляла 1–3 года. В первые 12 мес телефонное анкетирование проводилось 1 раз в 3–4 мес. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 мес после выполнения ЧКВ или ранее указанных сроков при прогрессировании ИБС. После окончания приема ДАТТ плановые визиты в клинику осуществлялись 1 раз в 12 мес.

Исследование остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) к аденозиндифосфату (АДФ) на фоне терапии клопидогрелом проводили с использованием турбидиметрического метода на агрегометре VerifyNowP₂Y₁₂ (Accumetrics, SanDiego CAUSA). ОРТ выражалась в условных единицах реактивности P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – P₂Y₁₂ reaction units (PRU).

Конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смерти, ОКС, ИИ, ТИА, тромбоза периферических артерий, а также тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программы Statistica 10.0. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона. Сравнения средних в трех группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнения медиан — с помощью его непараметрического аналога критерия Крускала–Уоллиса. Сравнение кривых выживаемости для различных групп больных производили с помощью критерия Log-

Таблица 1. Исходная клиничко-ангиографическая характеристика включенных в исследование пациентов

Признак	Значение
Клиничко-демографические характеристики	
Пол (мужчины/женщины), <i>n</i>	391 (301/90)
Возраст, годы (M±SD)	61,2 ± 10,4
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	345 (88,2)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	85 (21,7)
Ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м ²), <i>n</i> (%)	171 (43,7)
Гиперлипидемия, <i>n</i> (%)	291 (77,4)
Анамнез курения, <i>n</i> (%)	210 (53,7)
Анамнез ИМ, <i>n</i> (%)	224 (57,3)
Повторный ОКС в анамнезе (≥2 эпизодов), <i>n</i> (%)	53 (13,6)
Атеросклероз сонных артерий и/или артерий нижних конечностей, <i>n</i> (%)	79 (20,2)
ХСН (NYHA II–III), <i>n</i> (%)	21 (5,4)
Ангиографические характеристики, особенности проведенного ЧКВ	
Однососудистое поражение коронарного русла, <i>n</i> (%)	176 (45,0)
Двухсосудистое поражение коронарного русла, <i>n</i> (%)	125 (32,0)
Трехсосудистое поражение коронарного русла, <i>n</i> (%)	90 (23,0)
Стенты, покрытые эверолимусом, %	76,3
Стенты, покрытые зотаралимусом, %	21,6
Голометаллические стенты, %	2,3
Индекс Syntax, баллы (M±SD)	13,4 ± 7,9
Индекс Syntax II, баллы (M±SD)	27,3 ± 9,3

Таблица 2. Структура тромботических осложнений за период проспективного наблюдения

Осложнения	Частота
Фатальные ТО, <i>n</i> (%)	4 (1,0)
• Внезапная сосудистая смерть, <i>n</i> (%)	1 (0,26)
• Фатальный ИМ, <i>n</i> (%)	2 (0,51)
• Фатальная ТЭЛА, <i>n</i> (%)	1 (0,26)
Нефатальные ТО, <i>n</i> (%)	29 (7,4)
• ОКС с подъемом сегмента <i>ST</i> , <i>n</i> (%)	6 (1,5)
• ОКС без подъема сегмента <i>ST</i> , <i>n</i> (%)	13 (3,3)
• ИИ, <i>n</i> (%)	3 (0,77)
• ТИА, <i>n</i> (%)	3 (0,77)
• Тромбоз периферических артерий, <i>n</i> (%)	2 (0,51)
• ТЭЛА, <i>n</i> (%)	2 (0,51)

Примечание. ТО – тромботические осложнения.

Rank. Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей (клинических, инструментальных, биохимических и т.д.), а также построения шкалы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовалась регрессионная модель пропорционального риска (Кокса).

Результаты

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов, особенности ЧКВ

Всего в исследование включен 391 пациент (23,1% женщины, средний возраст $61,2 \pm 10,4$ года). Большая часть больных страдали артериальной гипертонией и гиперлипидемией, более половины перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ; табл. 1). У 55% пациентов по данным коронароангиографии выявлено гемодинамически значимое поражение более одной коронарной артерии. Абсолютному большинству пациентов имплантировали стенты с лекарственным покрытием II поколения, лишь 2,3% установленных стентов были голометаллическими.

Результаты проспективного наблюдения

Медиана длительности наблюдения составила 18 мес (интерквартильный размах 12–20 мес), максимальная длительность наблюдения – 49 мес. За время наблюдения из исследования выбыли 3 пациента. Ишемические осложнения в различных сосудистых бассейнах зарегистрированы у 33 (8,4%) больных (табл. 2). В большинстве случаев это

были эпизоды ОКС, в том числе 6 (1,5%) случаев ОКС с подъемом сегмента *ST*, 13 (3,3%) случаев без подъема сегмента *ST* и 2 (0,51%) фатальных ИМ. Общая частота фатальных ишемических осложнений составила 1,0%.

Терапия ИПП и ее влияние на прогноз пациентов после планового ЧКВ

ИПП на относительно продолжительный период времени (30 дней и более) назначены 137 (35%) пациентам, включенным в проспективный регистр. Омепразол назначался 47 (12%) пациентам, пантопризол использовался вдвое чаще – у 90 (23%) больных. У большинства больных ИПП назначались либо в связи с эрозивным гастритом, выявленным непосредственно перед ЧКВ, либо из-за анамнестических указаний на эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ. Профилактически ИПП назначались у 1/4 пациентов. Показания к назначению ИПП, а также эрозивно-язвенный анамнез в группе больных, которым не назначались ИПП, отражены в табл. 3.

Сравнение кривых выживаемости без тромботических осложнений для групп больных, получавших омепразол, пантопризол и не получавших ИПП, выполнено с помощью критерия Log-Rank. Поскольку потенциальной причиной влияния приема ИПП на исходы у больных стабильной ИБС может являться конкурентное взаимодействие этих препаратов и клопидогрела в системе цитохрома CYP2C19, отдельно анализировалась выживаемость в течение первого года после ЧКВ (период совместного приема клопидогрела и ИПП).

При сравнении выживаемости без тромботических осложнений для групп больных, получавших омепразол и не получавших какие-либо ИПП, оказалось, что доля пациентов без тромботических осложнений была достоверно ниже в группе омепразола как в течение первого года (0,85 против 0,95, Log-Rank $p=0,009$), так и за весь период наблюдения (0,56 против 0,84, Log-Rank $p=0,003$; рис. 1, А, Б).

При сравнении кривых выживаемости для пациентов, получавших пантопризол, и больных, не получавших ИПП, достоверных различий не выявлено: за первый год наблюдения доля пациентов без тромботических осложнений в группе пантопризола составила 0,99, в группе пациентов без ИПП – 0,95 (Log-Rank $p=0,11$; рис. 2, А). За весь период наблюдения доля пациентов без тромботических осложнений в группе пантопризола составила 0,89, в группе пациентов без ИПП – 0,84 (Log-Rank $p=0,21$; рис. 2, Б).

Таким образом, по данным однофакторного анализа, прием омепразола достоверно ассоциировался с увеличением риска тромботических осложнений у пациентов, которым выполнено плановое чрескожное вмешательство.

Таблица 3. Частота заболеваний верхних отделов ЖКТ, повышающих риск геморрагических осложнений в группах больных, сформированных в зависимости от терапии ИПП

Заболевание ЖКТ	Омепразол (группа 1, <i>n</i> =47)	Пантопризол (группа 2, <i>n</i> =90)	Без ИПП (группа 3, <i>n</i> =254)	$P_{(1-2)}$	$P_{(2-3)}$	$P_{(1-3)}$
Язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, <i>n</i> (%)	12 (25,5)	20 (22,2)	23 (9,1)	0,664	0,002	0,002
Эрозивный гастрит в анамнезе, <i>n</i> (%)	22 (46,8)	50 (55,6)	57 (22,4)	0,331	<0,001	<0,001
Обострение эрозивного гастрита перед ЧКВ, <i>n</i> (%)	26 (55,3)	41 (45,6)	31 (12,2)	0,278	<0,001	<0,001
Отсутствие подтвержденной патологии верхних отделов ЖКТ, <i>n</i> (%)	12 (25,5)	24 (26,7)	171 (67,3)	0,887	<0,001	<0,001

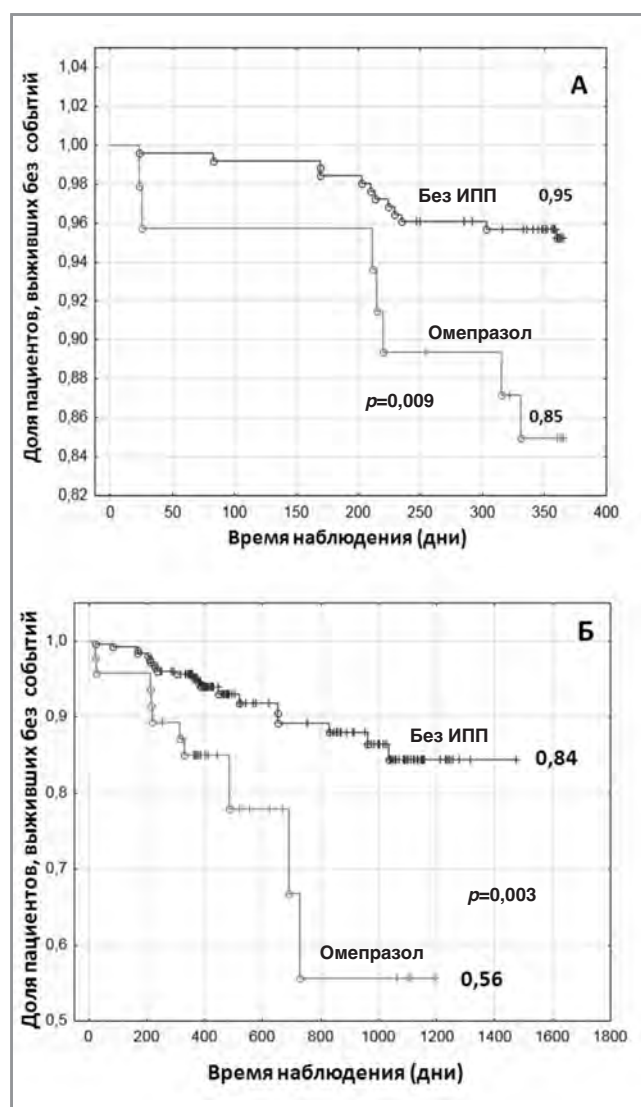


Рис. 1. Кривые дожития без развития тромботических осложнений у пациентов, принимающих омепразол, и у больных, не получающих ИПП. А – данные за первый год наблюдения. Б – данные за весь период наблюдения.

Были ли пациенты, принимающие омепразол, «тяжелее»?

Как мы упоминали выше, среди исследователей широкое распространение получила версия, что прием омепразола является маркером «тяжести» пациента, что и обуславливает связь между его приемом пациентами с ИБС и ухудшением прогноза. Для проверки этой гипотезы мы сравнили исходные характеристики пациентов, принимавших омепразол, пантопразол и не принимавших ИПП (табл. 4). В первую очередь мы оценивали частоту общепринятых факторов риска тромботических осложнений. Единственным достоверным различием между пациентами, принимавшими омепразол, и больными, не принимавшими ИПП, оказалась частота ожирения: 100% против 41,7% ($p < 0,001$). В группе пантопразола достоверно чаще в сравнении с группой омепразола выявлялся сахарный диабет типа 2 (25,6% против 10,6%, $p = 0,04$), а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 90 мл/мин (34,4% против 17,0%, $p = 0,03$). В остальном группы пациентов, сформированные по признаку получаемой терапии ИПП, между собой достоверно не различались.

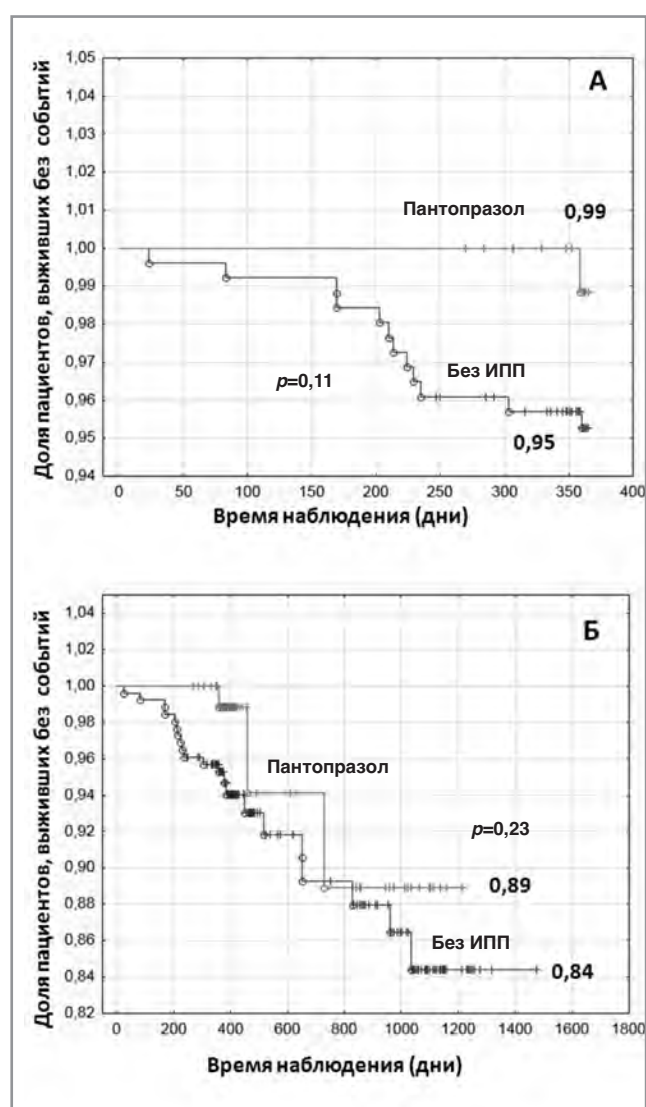


Рис. 2. Кривые дожития без развития тромботических осложнений у пациентов, принимающих пантопразол, и у больных, не получающих ИПП. А – данные за первый год наблюдения. Б – данные за весь период наблюдения.

Прием ИПП и ОРТ к АДФ у пациентов, принимающих клопидогрел после плановых ЧКВ

Общепринятым методом, позволяющим оценить степень антиагрегантного действия клопидогрела, является определение ОРТ методом VerifyNow. Определение значений ОРТ к АДФ выполнено у 319 пациентов, включенных в исследование. У 63,3% больных значения ОРТ укладывались в принятый современными рекомендациями «терапевтический диапазон» ОРТ к АДФ на терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов ($85 < PRU < 208$). Значение ОРТ более 208 PRU расценивается как повышенное и может выступать маркером сниженной антиагрегантной активности клопидогрела у конкретного пациента. Мы не выявили достоверных различий ни по среднему уровню ОРТ, ни по доле пациентов с ОРТ более 208 PRU между группами пациентов, получающих омепразол, пантопразол, и больных, не получающих ИПП (рис. 3).

Прием омепразола как независимый предиктор тромботических осложнений у пациентов после плановых ЧКВ по результатам многофакторного анализа

Для оценки влияния основных клинических, ангиографических, генетических и лабораторных показателей, а

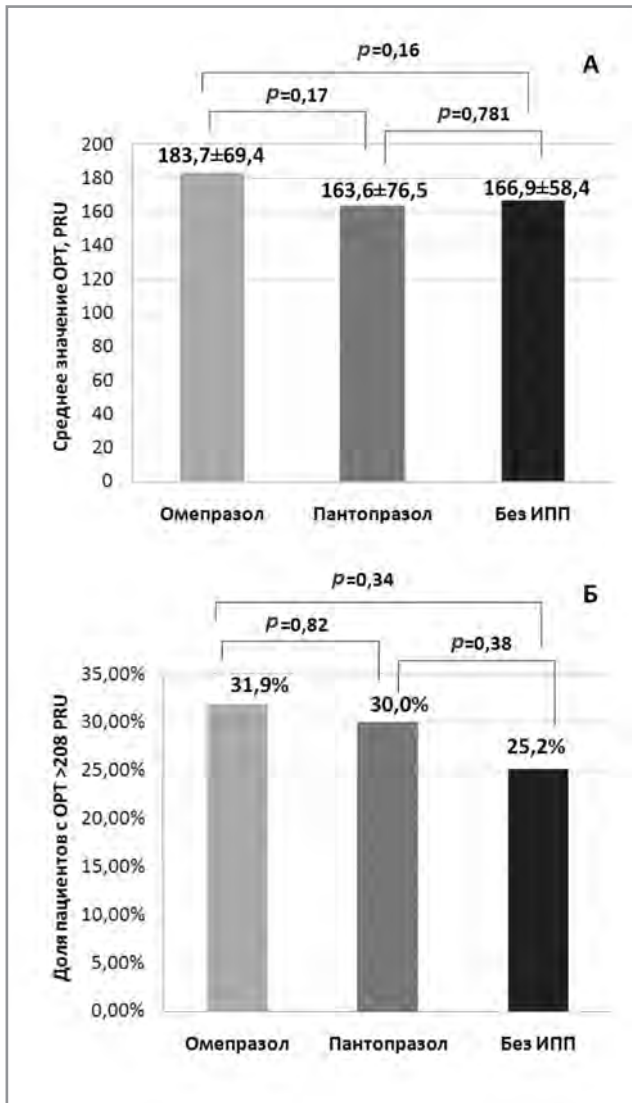


Рис. 3. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ у пациентов, получающих клопидогрел, в зависимости от сопутствующей терапии ИПП.

А – сравнение средних значений OPT. Б – сравнение долей пациентов, характеризующихся повышенной OPT (>208 PRU).

также проводимой терапии на прогноз больных после планового ЧКВ использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. В пошаговый дискриминантный анализ (с поправкой на пол и возраст) включены все факторы, продемонстрировавшие достоверную связь с развитием тромботических осложнений в многофакторном логистическом регрессионном анализе. (Помимо факта лечения омепразолом, всего проанализировано порядка 200 параметров. Подробное описание анализа выходит за рамки возможностей данной публикации.) По данным многофакторного анализа, показано, что прием омепразола не менее 30 сут в период после плановых ЧКВ является независимым предиктором тромботических осложнений: отношение шансов (ОШ) составило 3,75 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,72–8,17, $p=0,0009$] (рис. 4).

Обсуждение

Результаты анализа данных нашего проспективного регистра указывают на то, что длительный прием омепразола

(в отличие от пантопризола) является независимым предиктором тромботических осложнений после плановых ЧКВ. Единственным параметром, по которому пациенты, получающие омепразол, оказались «тяжелее», было ожирение. Нами не выявлено достоверной связи между приемом омепразола и лабораторным маркером антиагрегантной активности клопидогрела – OPT. Тем не менее считаем нужным отметить тенденцию к большей частоте пациентов с OPT > 208 PRU в группе омепразола, которая, вероятно, могла бы достичь критериев достоверности при увеличении объема выборки.

Данные о возможной клинической значимости фармакокинетического взаимодействия между клопидогрелом и омепразолом получены преимущественно в рамках относительно небольших наблюдательных исследований, результаты которых достаточно противоречивы [3–6]. А вот крупномасштабные регистры, опубликованные в последние годы, достаточно убедительно указывают на то, что негативный эффект ИПП сохраняется независимо от сопутствующего применения клопидогрела [8–10]. Так, ретроспективный Датский регистр пациентов, включивший 56 406 пациентов, перенесших ИМ, указывает на 30 % увеличение частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта за первый месяц наблюдения у тех больных, которые дополнительно получали ИПП [8]. В исследовании типа «случай–контроль», выполненном V. Valkhoff и соавт., показано, что у больных, госпитализированных с острым ИМ ($n=23\ 665$), риск повторного ИМ в случае приема ИПП достоверно выше как у получавших клопидогрел пациентов (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,15–2,27), так и у больных без клопидогрела (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,18–1,61) [10]. В когортном исследовании, включившем 13 тыс. пациентов после коронарного стентирования, за год наблюдения частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений при условии сопутствующего приема ИПП была выше на 25% независимо от приема клопидогрела [9]. Наконец, по данным очень крупного ($n=214\ 851$) мета-анализа R.N. Cardoso и соавт., включившего, в том числе, данные 8 рандомизированных исследований, прием ИПП увеличивал риск тромботических осложнений независимо от факта приема клопидогрела [11]. Кроме того, есть данные, что прием ИПП ухудшает прогноз пациентов с ИБС, принимающих тикагрелор [27].

Страдать от длительного приема ИПП могут и пациенты без ИБС.

В исследовании M. Charlot и соавт., выполненном на популяции пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ($n=31\ 704$), не принимающих клопидогрел, показано, что применение ИПП увеличивает риск смерти (ОШ 1,58) и ИМ (ОШ 1,13, $p=0,02$) [8].

В масштабном исследовании, выполненном методом анализа больших объемов медицинской информации («data mining») о 2,9 млн пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), выявлено увеличение риска развития ИМ (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09–1,2) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 2,00, 95% ДИ 1,07–3,78, $p=0,031$) у принимающих ИПП пациентов независимо от сопутствующего приема клопидогрела. Напротив, применение блокаторов H_2 -рецепторов не приводило к ухудшению прогноза у пациентов с ГЭРБ [28].

В настоящее время обсуждается несколько альтернативных механизмов, которые могут лежать в основе независимого от клопидогрела неблагоприятного воздействия ИПП [26]. Показано, что ИПП нарушают работу NO-синтазы [29] и, соответственно, могут вызывать эндотелиальную дисфункцию, приводящую к прогрессированию атеросклероза и активации каскада коагуляции. Длительный

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов в группах лечения

Признаки	Омепразол n=47	Пантопризол n=90	Без ИПП n=254
Пол (женщины/мужчины), %	20,9/ 80,9	25,6/74,4	22,8/77,2
Возраст, лет (M±SD)	60±8,91	63±12,01	61±10,01
Одинокое проживание, n (%)	6 (12,8)	5 (5,6)	16 (6,2)
Артериальная гипертония, n (%)	44 (93,6)	78 (86,7)	223 (87,8)
Курение, n (%)	15 (31,9)	20 (22,2)	49 (19,3)
Сахарный диабет типа 2, n (%)*	5 (10,6)	23 (25,6)	57 (22,4)
Ожирение, n (%)**	47 (100)	43 (47,8)	106 (41,7)
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	1,8±1,08	1,5±0,76	1,6±0,81
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	4,5±1,1	4,5±0,99	4,6±1,18
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	2,7±0,99	2,6±0,92	2,7±0,99
ИМ в анамнезе, n (%)	30 (63,8)	51 (56,7)	143 (56,3)
Нестабильная стенокардия в анамнезе, n (%)	5 (10,6)	14 (15,6)	42 (16,6)
Повторные эпизоды ОКС в анамнезе, n (%)	21 (44,7)	51 (55,7)	150 (59,1)
ХСН, n (%)	4 (8,5%)	4 (4,4%)	13 (5,1%)
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	56,1±8,2	56,7±6,7	57,3±6,5
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (4,3)	4 (4,4)	13 (5,1)
ТИА в анамнезе, n (%)	0 (0)	3 (3,3)	3 (1,2)
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	8 (17,0)	10 (11,1)	44 (17,3)
Периферический атеросклероз, n (%)	9 (19,2)	12 (13,3)	58 (22,8)
СКФ по Кокрофт–Гаулт <60 мл/мин (ХБП III стадии), n (%)	3 (6,4)	8 (8,9)	13 (5,1)
СКФ по Кокрофт–Гаулт <90 мл/мин (ХБП не менее II стадии), n (%)***	8 (17,0)	31 (34,4)	77 (30,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	25 (53,2)	34 (37,8)	117 (46,1)
SYNTAX2, баллы (M±SD)	28,0±9,0	27,3±9,9	27,1±9,1
Пациенты со значением SYNTAX2 ≥30,7 балла, n (%)	17 (36,2)	21 (23,3)	86 (33,9)
Длина стентированных участков коронарных артерий ≥34 мм, n (%)	18 (38,3)	35 (38,9)	101 (39,8)

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХБП – хроническая болезнь почек.

* Параметр, по которому различия между 1-й и 2-й группами достоверны (p=0,04).

**Параметр, по которому различия между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й группами достоверны (p<0,001 для обоих сопоставлений).

***Параметр, по которому различия между 1-й и 2-й группами достоверны (p=0,03).

По всем остальным признакам различия между группами не достигли критериев достоверности (значения p превышали 0,05).

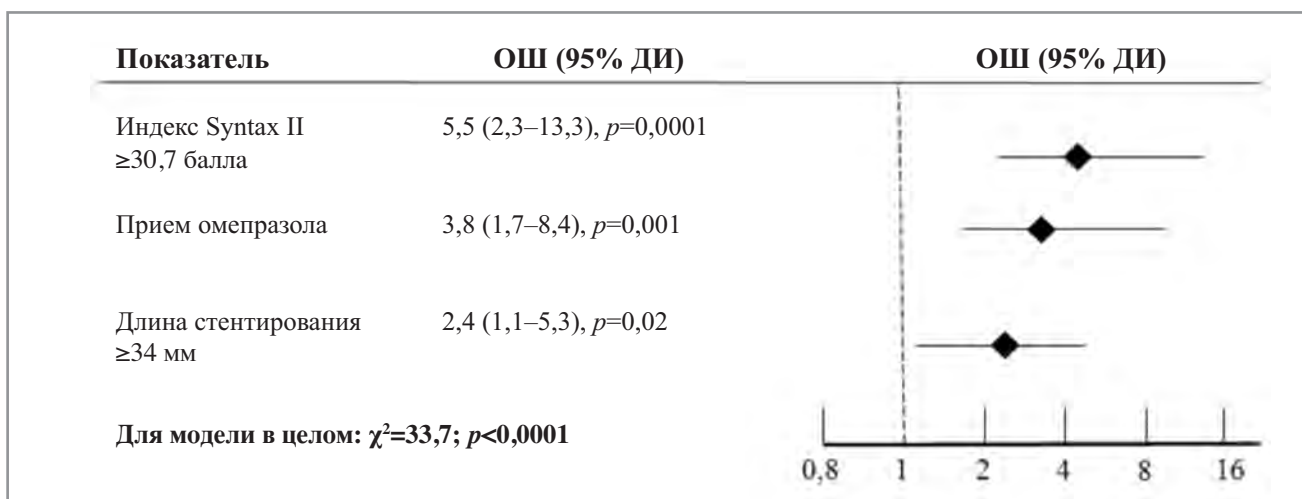


Рис. 4. Результаты многофакторного анализа, направленного на выявление независимых предикторов тромботических осложнений после планового ЧКВ.

прием ИПП может приводить к нарушению всасывания ряда витаминов, например витамина С, обладающего антиоксидантной активностью, а также витамина В₁₂ [30], дефицит которого может приводить к гипергомоцистеинемии. Применение ИПП ассоциируется с электролитными

нарушениями [31], в частности с гипомагниемией и гипокальциемией, которые могут приводить к опасным нарушениям ритма сердца и даже сердечной недостаточности. Электролитные нарушения усугубляются в случае совместного применения ИПП и петлевых диуретиков.

Основной механизм действия ИПП состоит в снижении кислотности желудочного сока. За счет этого появляются дополнительные ворота для проникновения инфекционных агентов в организм человека. Другим механизмом нарушения сопротивляемости инфекционным заболеваниям на фоне приема ИПП может являться снижение кислотности содержимого лизосом и как следствие – нарушение адекватного фагоцитоза. Так, показано, что длительный прием ИПП ассоциируется с увеличением частоты как кишечных [32], так и системных инфекций (в том числе колита, вызванного *C. difficile*, а также пневмоний – как внебольничных, так и госпитальных [33]). Безусловно, серьезные инфекционные заболевания могут провоцировать тромботические осложнения у пациентов с ИБС.

Также мы предполагаем, что длительный прием ИПП с разъяснениями целей терапии пациенту, комментариями лечащих врачей о возможном обострении эрозивно-язвенного поражения ЖКТ может приводить к отмене антиагрегантов при появлении симптомов диспепсии, а также частым плановым эзофагогастродуоденоскопиям с отменой антиагрегантов в связи с эрозивным поражением верхних отделов ЖКТ, в том числе бессимптомным. В нашей клинической практике мы, к сожалению, часто сталкиваемся с такими ситуациями. А неблагоприятные последствия отмены антиагрегантов у пациентов с ИБС убедительно доказаны.

Есть еще один потенциальный механизм возникновения статистической ассоциации между приемом ИПП и увеличением риска тромботических осложнений. Известно, что одним из клинических вариантов проявления стенокардии (и ОКС) является ощущение жжения в эпигастрии, явления диспепсии, особенно в случае поражения правой коронарной артерии. Возможно, когда у пациента появляются подобные симптомы, их первоначально зачастую расценивают как проявление патологии ЖКТ, назначают ИПП, а через некоторое время у такого больного развивается ОКС или даже внезапная смерть. При механистическом анализе эта ситуация может выглядеть так, что ИПП вызвали прогрессирование течения ИБС и последующую сосудистую катастрофу. Именно для избегания подобных ошибок необходимо проведение полноценных рандомизированных исследований достаточной статистической мощности и продолжительности,

которые позволили бы расставить точки над «И» в вопросе безопасности длительного приема ИПП. Возможно, точку в этом вопросе поставят результаты одной из ветвей рандомизированного исследования COMPASS, в рамках которой сравнивается эффективность назначения пантопразола 40 мг или плацебо пациентам со стабильной ИБС или атеросклерозом периферических артерий на фоне комбинированной антитромботической терапии [34].

Ограничениями нашего исследования является отсутствие рандомизации, относительно небольшой объем выборки, отсутствие точной информации о причинах выбора того или иного ИПП, а также длительности их приема.

Заключение

Согласно результатам нашего исследования, длительный прием омепразола (в отличие от пантопразола) является независимым предиктором тромботических осложнений после плановых ЧКВ. Убедительных данных о том, что выявленное негативное влияние омепразола обусловлено фармакокинетическим взаимодействием с клопидогрелом, не получено.

Несмотря на то, что немногочисленные проведенные рандомизированные исследования не выявили отрицательного влияния ИПП на прогноз больных с ИБС, врачу достаточно сложно полностью игнорировать данные, полученные в крупных наблюдательных исследованиях и регистрах. Нам представляется приемлемым некоторый компромиссный вариант применения ИПП на фоне комбинированной антитромботической терапии в реальной клинической практике, который, строго говоря, не противоречит действующим рекомендациям, не оговаривающим точный режим профилактического назначения ИПП. Также считаем, что более безопасной стратегией является назначение пантопразола или рабепразола не на постоянной основе, а курсами по 10 дней 1 раз в 2–3 мес (особенно в осенне-весенний период) или при появлении симптомов, подозрительных в отношении обострения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Europ J Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;53(1):34-78. doi:10.1093/ejcts/ezx334
- Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-193. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- Harjai K, Shenoy C, Orshaw P, Usmani S, Boura J, Mehta R. Clinical Outcomes in Patients With the Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis From the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) Investigators. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(2):162-70. doi:10.1161/circinterventions.110.958884
- Juurink D, Gomes T, Ko D, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J*. 2009;180(7):713-18. doi:10.1503/cmaj.082001
- Schmidt M, Johansen M, Robertson D, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;35(1):165-74. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04890.x
- Simon T, Steg P, Gilard M, et al. Clinical Events as a Function of Proton Pump Inhibitor Use, Clopidogrel Use, and Cytochrome P450 2C19 Genotype in a Large Nationwide Cohort of Acute Myocardial Infarction: Results From the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry. *Circulation*. 2011;123(5):474-82. doi:10.1161/circulationaha.110.965640
- van Boxel O, van Oijen M, Hagens M, Smout A, Siersema P. Cardiovascular and Gastrointestinal Outcomes in Clopidogrel Users on Proton Pump Inhibitors: Results of a Large Dutch Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2430-36. doi:10.1038/ajg.2010.334
- Charlot M, Ahlehoff O, Jorgensen C, et al. Proton pump inhibitors are associated with cardiovascular risk independent of clopidogrel use in patients with myocardial infarction: a nationwide propensity score matched study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10):A108.E1005. doi:10.1016/s0735-1097(10)61006-6
- Schmidt M, Johansen M, Robertson D, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;35(1):165-74. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04890.x
- Valkhoff V, 't Jong G, Van Soest E, Kuipers E, Sturkenboom M. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopi-

- grel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;33(1):77-88. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04485.x
11. Cardoso R, Benjo A, DiNicolantonio J, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2(1):e000248. doi:10.1136/openhrt-2015-000248
 12. Wedemeyer R, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201-11. doi:10.1007/s40264-014-0144-0
 13. Angiolillo D, Gibson C, Cheng S, et al. Differential Effects of Omeprazole and Pantoprazole on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Clopidogrel in Healthy Subjects: Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Comparison Studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2010;89(1):65-74. doi:10.1038/clpt.2010.219
 14. Hokimoto S, Mizobe M, Akasaka T, et al. Impact of CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors on Platelet Reactivity to Clopidogrel and Clinical Outcomes Following Stent Implantation. *Thromb Res.* 2014;133(4):599-605. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.003
 15. Frelinger A, Lee R, Mulford D, et al. A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1304-11. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.024
 16. 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) [Ссылка доступна на 23.05.2018];2009 <http://www.pdr.net/fda-drug-safety-communication/plavix?druglabelid=525&id=5033>
 17. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, et al. Individual proton pump inhibitors and outcomes in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002245. doi: 10.1161/JAHA.115.002245
 18. Pello Lázaro A, Cristóbal C, Franco-Peláez J, et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169826. doi:10.1371/journal.pone.0169826
 19. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Disease. *New England J Medicine.* 2011;364(7):681-83. doi:10.1056/nejmc1013859
 20. Hsu P, Lai K, Liu C. Esomeprazole With Clopidogrel Reduces Peptic Ulcer Recurrence, Compared With Clopidogrel Alone, in Patients With Atherosclerosis. *Gastroenterology.* 2011;140(3):791-8.e2. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.056
 21. Hsu P. Proton Pump Inhibitor Prevents Clinically Significant Upper Gastrointestinal Events in Clopidogrel Users With Ulcer History. *Gastroenterology.* 2012;142(5):S-27. doi:10.1016/s0016-5085(12)60109-7
 22. Vaduganathan M, Cannon C, Cryer B, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med.* 2016;129(9):1002-5. doi:10.1016/j.amjmed.2016.03.042
 23. Bhurke S, Martin B, Li C, Franks A, Bursac Z, Said Q. Effect of the Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug Interaction on Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Pharmacotherapy: J Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2012;32(9):809-18. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x
 24. Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U, et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2016;89(7):E217-E225. doi:10.1002/ccd.26716
 25. Комаров А.Л. Факторы, определяющие прогноз и эффективность антитромбоцитарной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. Дисс. ... М., 2013. Доступно по: <http://cardioweb.ru/files/autoref/%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%20%D0%B4%D0%BC%D0%BD%20%D0%9A%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%20%D0%90.%D0%9B..pdf>. Ссылка активна на 23.05.2018 [Komarov A.L. Factors determining the prognosis and effectiveness of antiplatelet therapy in patients with chronic ischemic heart disease. Thesis for a doctor of medical sciences degree M., 2013 (In Russ.)]. Available at: <http://cardioweb.ru/files/autoref/%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%82%20%D0%B4%D0%BC%D0%BD%20%D0%9A%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2%20%D0%90.%D0%9B..pdf>. The link is active on May 23, 2018
 26. Sukhovshin RA, Cooke JP. How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health? *Amer J Cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions.* 2016;16(3):153-61. doi:10.1007/s40256-016-0160-9
 27. Goodman S, Clare R, Pieper K, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor: Insights From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial. *Circulation.* 2012;125(8):978-86. doi:10.1161/circulationaha.111.032912
 28. Shah N, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0124653. doi:10.1371/journal.pone.0124653
 29. Ghebremariam Y, LePendu P, Lee J, et al. Unexpected Effect of Proton Pump Inhibitors: Elevation of the Cardiovascular Risk Factor Asymmetric Dimethylarginine. *Circulation.* 2013;128(8):845-53. doi:10.1161/circulationaha.113.003602
 30. McColl K. Effect of Proton Pump Inhibitors on Vitamins and Iron. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(S2):S5-S9. doi:10.1038/ajg.2009.45
 31. Toh J, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;3(3):243-53. doi:10.1093/gastro/gou054
 32. Dial M. Proton Pump Inhibitor Use and Enteric Infections. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(S2):S10-S16. doi:10.1038/ajg.2009.46
 33. Eom C, Jeon C, Lim J, Cho E, Park S, Lee K. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2010;183(3):310-9. doi:10.1503/cmaj.092129
 34. Bosch J, Eikelboom J, Connolly S, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian J Cardiol.* 2017;33(8):1027-35. doi:10.1016/j.cjca.2017.06.001

Поступила 24.05.2018