

Взаимосвязь между сочетанным применением различных представителей класса ингибиторов протонной помпы с антитромбоцитарными препаратами и риском сердечно-сосудистых осложнений

О.Д. Остроумова^{1,2}, А.И. Кочетков¹, А.П. Переверзев¹, Е.В. Кравченко³, А.Н. Казюлин³, Д.Н. Андреев³, Е.Е. Павлеева³

¹ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматривается проблема сочетанного применения клопидогрела и различных представителей класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) с точки зрения влияния такой терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и тромбоз стентов. Детально рассмотрены результаты метаанализов и систематических обзоров, затрагивающих данный вопрос. Приведены механизмы межлекарственного взаимодействия различных ингибиторов протонной помпы с клопидогрелом исходя из особенностей метаболизма в системе цитохромов печени. Авторами проведены поиск, систематизация и анализ исследований, в которых изучалась взаимосвязь между сердечно-сосудистым риском и совместным использованием отдельных представителей ингибиторов протонной помпы с клопидогрелом, результаты которого представлены в данном обзоре. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют дать ответ на вопрос о различиях между отдельными представителями класса ИПП по влиянию на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в связи с небольшим количеством подобных исследований, гетерогенностью их дизайна, различиями в контингенте включенных пациентов, в определении конечных точек и в частоте назначения конкретных представителей класса ИПП.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, клопидогрел, двойная дезагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, сердечно-сосудистый риск, межлекарственные взаимодействия лекарственных препаратов.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П. и др. Взаимосвязь между сочетанным применением различных представителей класса ингибиторов протонной помпы с антитромбоцитарными препаратами и риском сердечно-сосудистых осложнений. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 118–126. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000355

The relationship between the combined use of various proton pump inhibitors with antiplatelet drugs and the risk of cardiovascular complications

O.D. Ostroumova^{1,2}, A.I. Kochetkov¹, A.P. Pereverzev¹, E.V. Kravchenko³, A.N. Kazjulin³, D.N. Andreev³, E.E. Pavleeva³

¹Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

In the article the problem of the combined use of clopidogrel and various proton pump inhibitors (PPIs) in terms of cardiovascular complications risk and stent thrombosis is considered. The results of meta-analyses and a systematic reviews affecting this issue are represented in detail. The inter-drug interactions mechanisms of various PPIs with clopidogrel based on the characteristics of the metabolism in the liver cytochromes system are discussed. The authors conducted a search, systematization and analysis of studies regarding the association between cardiovascular risk and combined use of individual medications from PPI class with clopidogrel, and these results are presented in the review. Currently available data do not allow to answer the question about the differences between individual PPIs in their impact on the risk of adverse cardiovascular events due to the small number of such studies, design heterogeneity, differences in the inclusion criteria and end points as well as in the rate of administration of individual PPIs.

Keywords: proton pump inhibitor, clopidogrel, dual antiplatelet therapy, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, adverse cardiovascular outcomes, drug interaction.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., et al. The relationship between the combined use of various proton pump inhibitors with antiplatelet drugs and the risk of cardiovascular complications. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 118–126. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000355

АСК – ацетилсалициловая кислота
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ВКТ – вторичная конечная точка
ДДАТ – двойная дезагрегантная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПКТ – первичная конечная точка
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

Введение

В последние годы для лечения больных как с острым коронарным синдромом (ОКС), так и со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) все более широко используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), направленные на полное или частичное восстановление коронарного кровотока. После проведения ЧКВ пациенты, согласно ряду европейских рекомендаций [1–6], нуждаются в назначении двойной дезагрегантной терапии (ДДАТ).

Однако, помимо несомненно положительных эффектов в виде снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, применение ДДАТ обуславливает и негативные последствия в виде увеличения риска кровотечений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Особого внимания требуют кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку для них характерна высокая смертность – до 13% [7]. Считается, что ежегодный риск таких кровотечений достигает 4,5% [7], и при этом он тесно связан с возрастом [8]. Так, у лиц старше 75 лет на фоне применения антиагрегантов существенно возрастает частота кровотечений в целом и кровотечений из верхних отделов ЖКТ в частности, для последних отношение рисков (ОР) в возрастной группе >75 лет составляет в среднем 4,13 со значительным повышением риска фатальных кровотечений (ОР 10,26) [8]. Так, у больных 75 лет и старше, в сравнении с пациентами в возрасте до 75 лет, большинство кровотечений из верхних отделов являются смертельными – 62 и 25%, соответственно [8].

Для профилактики кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне ДДАТ [ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел] часто назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Необходимость их назначения в данной клинической ситуации находит свое отражение в ведущих европейских рекомендациях: рекомендациях по ДДАТ у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (2017) [4], рекомендациях по ведению пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST (2017) [2] и без элевации сегмента ST (2015) [3], рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2018) [5], рекомендациях по применению новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий [9], а также

в рекомендациях Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC) / Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) 2016 г. [6]. Однако клопидогрел – важный компонент антитромбоцитарной терапии, используемый в составе ДДАТ при лечении пациентов с ИБС, – является пролекарством, которое подвергается биотрансформации в печени цитохромами P-450 (CYP2C19) [10], он превращается в метаболит, обладающий антиагрегантными свойствами. ИПП тоже метаболизируются системой цитохромов (CYP2C19) [10], и поэтому их совместное использование может приводить к снижению эффективности клопидогрела. Значимое снижение эффекта клопидогрела на агрегацию тромбоцитов при совместном использовании с омепразолом отмечено в ряде исследований [11–14]. В связи с этим в 2009 г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration – FDA) США и Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency) сочли целесообразным положение о том, что следует избегать комбинации клопидогрела и ИПП (в частности, омепразола) [15, 16].

Результаты ряда клинических исследований о влиянии совместного назначения ИПП и клопидогрела крайне противоречивы: в некоторых исследованиях сообщается о повышенном риске серьезных сердечно-сосудистых событий, в то время как в других исследованиях статистически значимых различий между группами пациентов, получающих и не получающих сопутствующую терапию ИПП, не выявлено [17–19]; так же противоречивы данные метаанализов [20, 21]. Одним из возможных объяснений может служить факт использования различных представителей класса ИПП.

В связи с вышеизложенным особого внимания заслуживает систематический обзор и метаанализ M.W. Sherwood и соавт. [22], целью которого явилось изучение возможной взаимосвязи между применением конкретного ИПП и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов как с острым ишемическим поражением миокарда, так и со стабильной ИБС, принимающих клопидогрел. В данную работу вошли исследования с различным дизайном: когортные (проспективные и ретроспективные), наблюдения случай-контроль и одномоментные («поперечные», «срезовые») исследования. Авторы указывают, что в метаанализ не включались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), поскольку в настоящее время по изучаемой проблеме они имеются в весьма небольшом количестве и с методологической точки зрения, а также с позиций статистической оценки, целесообразность учета их данных отсутствовала. В систематический обзор и метаанализ вошли исследования, опубликованные на английском языке, в которых изучалось влияние сочетанного применения клопидогрела с ИПП после выписки из стационара у больных, перенесших ОКС и/или ЧКВ, на сердечно-сосудистые исходы, и период наблюдения в которых составил по меньшей

Сведения об авторах:

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Переверзев Антон Павлович – к.м.н., н.с. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; ORCID: 0000-0001-7168-3636

Кравченко Евгений Владимирович – студент 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; ORCID: 0000-0001-8551-1421

Казюлин Александр Нисонович – проф., д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Павлеева Елена Евгеньевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(903)169-68-28; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Влияние различных ИПП, АСК и клопидогрела на систему цитохромов [28]

Препарат	Цитохром									
	CYP1A2	CYP3A4	CYP3A5	CYP4A6	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Омепразол	инг./инд.	суб./инг./инд.	–	–	–	инг. (с)	суб.	суб.	суб./инг. (с)	инг. (с)
Эзомепразол	–	суб.	–	–	–	–	–	–	суб./инг. (с)	–
Лансопразол	–	суб./инг./инд.	–	–	–	инг. (с)	суб.	суб./инг./инд.	суб./инг. (сс)	инг.
Рабепразол	инд.	суб./инг.	–	–	–	инг. (с)	инг. (у)	инг.	суб./инг.	инг. (с)
Пантопразол	–	суб./инд.	–	–	–	–	–	–	суб./инг. (с)	–
АСК	–	–	–	–	–	–	суб.	суб.	инд.	–
Клопидогрел	суб.	суб.	суб.	–	инг. (у)/суб.	–	инг. (сс)	суб./инг.	суб.	–

Примечание. Инг. – ингибитор, суб. – субстрат, инд. – индуктор; сс – сильный, с – слабый, у – умеренный.

мере 1 год. В исследованиях также должен был производиться изолированный анализ по отдельным ИПП, включающий (но не ограничивающийся только ими) омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол. В метаанализ не включали исследования, если в них отсутствовали сведения по исходам на фоне приема конкретных ИПП, период наблюдения составлял <12 мес или не проводилось мультивариантное моделирование с коррекцией отношения шансов (ОШ) и/или ОР. В качестве исходов рассматривались комбинированные конечные точки, состоящие из сердечно-сосудистой и/или общей смертности, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, повторной госпитализации и реваскуляризации миокарда. В итоге в метаанализ включены 6 наблюдательных работ (более 41 тыс. пациентов) [14, 23–27]. В связи с ограниченным количеством данных авторами из анализа также исключен рабепразол.

Омепразол. Результаты влияния омепразола на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивались во всех 6 исследованиях [14, 23–27], включенных в данный метаанализ. В целом, авторы не выявили статистически значимого увеличения риска первичной комбинированной конечной точки (общая смертность / нефатальный ИМ / инсульт) через год приема ИПП, по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП [ОР 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,44]. При детальном анализе результатов обнаружено, что риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий статистически значимо увеличен в трех исследованиях [23, 24, 27]. Однако в работе M. Charlot и соавт. [23] омепразол получали только 17% пациентов, а чаще всего из ИПП назначались эзомепразол (34%) и пантопразол (30%). В работе R.P. Kreutz и соавт. [24] также самым назначаемым оказался эзомепразол (48%), тогда как омепразол принимали только 34% пациентов. И, наконец, в работе O.S. van Voxel и соавт. [27] самым назначаемым также стал пантопразол (46%), а омепразол назначен в 32% случаев. Таким образом, во всех трех исследованиях, где обнаружено повышение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не омепразол, а другие ИПП (эзомепразол и/или пантопразол) стали самыми часто назначаемыми представителями класса ИПП.

В единственном исследовании, где омепразол был самым часто назначаемым ИПП (в 69% случаев; это исследование T. Simon и соавт. [26], включившее пациентов с ОКС), не выявлено статистически значимых различий по частоте первичной конечной точки (ПКТ) между группами больных, принимающих / не принимающих ИПП. В двух других ис-

следованиях, в которых также не выявлено статистически значимых отличий по частоте ПКТ между группами больных, принимающих / не принимающих ИПП, омепразол назначен в небольшом проценте случаев: в исследовании W.A. Ray и соавт. [25] омепразол назначался в 9% случаев, тогда как большинство больных (62%) принимали пантопразол; в исследовании M.L. O'Donoghue и соавт. [14] омепразол принимали 37% больных, тогда как пантопразол – 41%.

Таким образом, учитывая критерии включения/исключения в данный систематический обзор, в большинстве включенных исследований (5 из 6) омепразол не являлся самым назначаемым ИПП среди других ИПП (процент его назначения колебался от 9 до 37), лишь в одном исследовании, где получен нейтральный результат, именно омепразол оказался самым часто назначаемым из ИПП (69% случаев). В связи с вышеизложенным следует констатировать, что данный метаанализ не позволяет сделать однозначный вывод об отсутствии/наличии влияния омепразола на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Пантопразол. Влияние пантопразола также оценивалось по результатам всех 6 исследований [14, 23–27], включенных в метаанализ. В целом, по данным метаанализа M.W. Sherwood и соавт. [22], на фоне лечения пантопразолом выявлено статистически значимое увеличение риска развития ПКТ (общая или сердечно-сосудистая смертность / нефатальный ИМ / инсульт) через год приема ИПП (ОР 1,38; 95% ДИ 1,12–1,70). Если рассматривать результаты этих исследований по отдельности, то увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлено в трех исследованиях [23, 24, 27]. Однако в работе M. Charlot и соавт. [23] пантопразол получали лишь 30% больных, даже несколько чаще назначался эзомепразол (34%; он оказался самым часто назначаемым ИПП в этом исследовании). В работе R.P. Kreutz и соавт. [24] пантопразол также принимали лишь 24% больных, тогда как самым часто назначаемым ИПП в этом исследовании был эзомепразол (48% больных), на втором месте по частоте назначения оказался омепразол – 34% (см. таблицу). И только в исследовании O.S. van Voxel и соавт. [27] именно пантопразол стал самым часто назначаемым ИПП (46% случаев).

Самый большой процент больных, получавших пантопразол, отмечался в исследовании W.A. Ray и соавт. [25] – 62% случаев, в этом исследовании не получено статистически значимых данных, свидетельствующих о том, что назначение ИПП увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Из 6 включенных в метаанализ

исследований в трех [14, 25, 27] пантопразол стал самым часто назначаемым среди ИПП (62; 46 и 41% случаев, соответственно), из них лишь в исследовании O.S. van Voxel и соавт. [27] результаты в группе больных, получающих ИПП, оказались статистически значимо хуже, по сравнению с группой пациентов без ИПП.

Таким образом, данный метаанализ не продемонстрировал убедительных данных в пользу увеличения риска развития ПКТ (общая или сердечно-сосудистая смертность / нефатальный ИМ / инсульт) на фоне лечения пантопразолом.

Лансопразол. Влияние лансопразола на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивали по результатам 5 исследований [14, 23–26], включенных в метаанализ. В целом в метаанализе сделан вывод о том, что на фоне приема лансопразола повышается риск развития ПТК (ОР 1,29; 95% ДИ 1,09–1,52) [22]. Однако из 5 исследований, включенных в метаанализ, только в двух получено увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23, 24], и ни в одном из них лансопразол не был самым часто назначаемым ИПП, напротив, частота его назначения среди других ИПП составила всего 11% [24] и 18% [23]. В исследовании M. Charlot и соавт. [23] наиболее часто назначались эзомепразол (34%) и пантопразол (30%), в исследовании R.P. Kreutz и соавт. [24] – эзомепразол (48%) и омепразол (34%). Поскольку лансопразол назначался пациентам максимум в 18% случаев [23], правильно было бы сделать вывод о том, что на основании результатов исследований, включенных в данный метаанализ, не представляется возможным сделать вывод о влиянии лансопразола на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в связи с малым количеством наблюдений.

Эзомепразол. Влияние эзомепразола на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий анализировали по результатам всех 6 исследований, включенных в метаанализ [14, 23–27]. В целом в группе эзомепразола выявлено увеличение риска развития ПТК (общая или сердечно-сосудистая смертность / нефатальный ИМ / инсульт): ОР 1,27 (95% ДИ 1,02–1,58). Из 6 работ, включенных в метаанализ, увеличение риска обнаружено в трех [23, 24, 27]. В двух эзомепразол был самым часто назначаемым ИПП (48% в исследовании R.P. Kreutz и соавт. [24] и 34% в исследовании M. Charlot и соавт. [23]), а в третьем частота назначения эзомепразола составляла всего 19% (самым часто назначаемым был пантопразол – 46%) [27]. С другой стороны, в обоих исследованиях, где эзомепразол стал самым часто назначаемым из класса ИПП [23, 24], выявлено увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой больных, не принимавших ИПП.

В целом, из 6 исследований, включенных в данный метаанализ [14, 22–27], значимое увеличение риска развития ПКТ (общая или сердечно-сосудистая смертность / нефатальный ИМ / инсульт) выявлено в трех [23, 24, 27]. В этих исследованиях два самых часто назначаемых ИПП и конкретная частота их назначения существенно различались: так, в исследовании M. Charlot и соавт. [23] это эзомепразол (34%) и пантопразол (30%), в исследовании R.P. Kreutz и соавт. [24] – эзомепразол (48%) и омепразол (34%), в исследовании O.S. van Voxel и соавт. [27] – пантопразол (46%) и омепразол (32%).

Таким образом, имеющиеся в этом систематическом обзоре данные не позволяют сделать однозначный вывод о том, имеются ли различия между отдельными представителями класса ИПП по влиянию на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Лекарственные взаимодействия клопидогрела и ИПП. Учитывая результаты метаанализа M.W. Sherwood и соавт. [22], несмотря на их противоречивость, следует принимать во

внимание факт, что ИПП, которые ранее считались безопасными при одновременном применении с клопидогрелом, также, возможно, могут повышать риски больших сердечно-сосудистых событий и тромбоза стента. Возможным объяснением данного феномена является потенциальное взаимодействие на уровне ферментов семейства цитохрома P450 (**см. таблицу**) [10, 28].

Для понимания наиболее вероятного механизма межлекарственных взаимодействий между ИПП и антиагрегантами рассмотрим некоторые фармакокинетические особенности антиагрегантных препаратов. Клопидогрел интенсивно метаболизируется в организме двумя путями: первый – с помощью эстераз до неактивного производного карбоксильной кислоты (85% циркулирующих метаболитов); второй – с участием ферментов семейства цитохрома P450: CYP2C19 (основной путь), CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4. Первоначально клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита 2-оксо-клопидогрела, который в свою очередь превращается в активное тиольное производное клопидогрела, обуславливающее антиагрегантную активность препарата [28]. Низкая активность изофермента CYP2C19 (вследствие ингибирования активности данного фермента другими лекарственными средствами или генетическими особенностями пациента) ассоциируется со снижением фармакологической эффективности клопидогрела [28].

АСК под действием неспецифических эстераз подвергается активному метаболизму до салициловой кислоты в печени и в меньшей степени – в желудке [28]. Далее салициловая кислота конъюгирует с глицином с образованием салицилмочевой кислоты, проходит процессы глюкуронизации под действием уридин 5'-дифосфо-глюкуроносультрансфераз с образованием салицилфенольного глюкоронида (основной путь метаболизма) и оксидации до гентизиновой кислоты [28]. Следовательно, маловероятно, что АСК ввиду возможности превращения в активный метаболит под действием ферментов, расположенных не только в печени, будет взаимодействовать с ИПП, в то время как остальные антиагреганты, и прежде всего клопидогрел, скорее всего, будут терять свою эффективность вследствие активной печеночной биотрансформации до фармакологически активных метаболитов. Вероятность межлекарственного взаимодействия с ИПП у клопидогрела высока, так как данное вещество является субстратом одновременно и CYP3A4, и CYP2C19 (**см. таблицу**).

Рекомендация по генотипированию и коррекции в случае необходимости антиагрегантной терапии у пациентов, принимающих клопидогрел, отражена в руководстве консорциума по внедрению фармакогенетических методов в клиническую практику 2013 г. [2013 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline], рекомендациях голландской рабочей группы по вопросам фармакогенетики Голландской королевской ассоциации по усовершенствованию фармацевтической практики [Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP)] 2017 г., а также дополнениях FDA к инструкции на клопидогрел 2017 г. [29–31].

Все ИПП в разной степени являются ингибиторами CYP2C19 и CYP3A4 – основных ферментов цитохрома P450, ответственных за метаболизм антиагрегантов, но некоторые из них, например лансопразол, обладают более выраженным ингибирующим влиянием на CYP2C19 [28], а значит, теоретически, будут вызывать осложнения чаще других препаратов данной группы. Омепразол, эзомепразол и пантопразол являются слабыми ингибиторами CYP2C19 [28], а потому, вероятно, теоретически должны реже

вступать во взаимодействия с ИПП. Эзомепразол является слабым ингибитором CYP2C19 [28], а значит, потенциально может реже вызывать взаимодействия с антиагрегантами, которые метаболизируются этим изоферментом.

Подводя итог вышесказанному, можно предположить, что среди ИПП наиболее вероятно взаимодействие между антиагрегантами и лансопразолом. Эзомепразол, по всей видимости, обладает наименьшим риском взаимодействия с антиагрегантами. Однако все представленные данные требуют дальнейшего изучения и верификации в специально спланированных клинических исследованиях.

Таким образом, учитывая результаты метаанализов и их ограничения, анализа потенциальных лекарственных взаимодействий между клопидогрелом и ИПП, представляется целесообразным проведение более широкого обзора имеющихся литературных источников последних лет с включением исследований, в которых по крайней мере 40% больных получали конкретный представитель класса ИПП, при этом он был бы самым часто назначаемым среди всех применяемых в соответствующем исследовании представителей класса ИПП.

В доступной литературе нами обнаружено 16 исследований, в которых минимум 40% больных принимали какой-либо конкретный ИПП, из них в шести – омепразол, в четырех – пантопразол, в трех – лансопразол, в двух – эзомепразол, в одном – рабепразол [14, 24–27, 32–42].

Омепразол. Всего обнаружено 6 исследований, из них одно РКИ [33], два субанализа РКИ [32, 36], одно проспективное исследование [34], два ретроспективных наблюдения [26, 37], в том числе одно из них – регистровое [26]. Количество больных в исследованиях колебалось от 176 до 18 624 человек, их средний возраст – от 61,7 до 74,0 года. Срок наблюдения в 4 исследованиях – 1 год [26, 32, 34, 36], в одном – 6 мес [33], в одном – до 36 мес [37]. В трех работах включены больные только после ОКС [32, 26, 37], в оставшихся трех [33, 34, 36] – как пациенты после ОКС, так и больные со стабильной ИБС. В трех работах [33, 34, 36] 100% больных принимали омепразол, в трех [26, 32, 37] – разные ИПП, но самым часто назначаемым был омепразол. Так, в анализе Т. Simon и соавт. [26] данный ИПП получали 68,3%, в субанализе S.G. Goodman и соавт. [32] – 48,9%, в исследовании F. Mascione и соавт. [37] – 42,97%. Увеличение сердечно-сосудистого риска выявлено в двух работах [32, 37], не выявлено – в четырех [26, 33, 34, 36].

РКИ COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) [33] представляло собой специально спланированное исследование, в котором изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации клопидогрела (75 мг) и омепразола (20 мг) в сравнении с монотерапией клопидогрелом, все больные получали АСК (75–325 мг). В данное исследование включались пациенты как с ОКС, так и со стабильной ИБС. ПКТ по сердечно-сосудистым событиям состояла из сочетания кардиоваскулярной смертности, нефатального ИМ, коронарной реваскуляризации и инсульта. Всего зарегистрировано 109 сердечно-сосудистых событий (54 в группе плацебо и 55 – в группе омепразола) без статистически значимых различий между двумя группами ($p=0,98$). Частота событий через 180 дней после рандомизации составила 5,7% в группе плацебо и 4,9% в группе омепразола (ОР 0,99; 95% ДИ 0,68–1,44; $p=0,96$). Анализ подгрупп пациентов с различными формами сосудистых заболеваний, включая предшествующий ИМ (30,5 и 28,5% в группах омепразола и плацебо, соответственно), не показал различий в частоте ПКТ между двумя соответствующими подгруппами. Зарегистрировано два случая тромбоза стента в группе плацебо и ни одного в группе омепразола. ПКТ по желудочно-кишечным

событиям представляла собой сочетание явного или скрытого ЖКК, симптомных язв, эрозий, обструктивных нарушений и перфорации стенки ЖКТ. Частота желудочно-кишечных событий в группе омепразола статистически значимо ($p<0,001$) ниже в сравнении с группой плацебо. Не обнаружено статистически значимых связей между частотой желудочно-кишечной ПКТ и наличием или отсутствием у пациента *Helicobacter pylori*, а также применением нестероидных противовоспалительных средств.

Следует отметить, что исследование COGENT [33] имеет ряд существенных ограничений. Оно досрочно прекращено в силу проблем с финансированием, поэтому включение пациентов прекратили до достижения запланированного объема выборки в 4 тыс. человек. В дополнение к этому, период наблюдения также был слишком коротким, для окончательного заключения об отсутствии влияния омепразола на риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Так, средняя фактическая длительность наблюдения в работе составляла лишь 110 дней, поэтому эффективность терапии ИПП по истечении 6 мес нельзя считать столь же хорошо доказанной, как и в его начале.

М. Vaduganathan и соавт. [36] провели субанализ исследования COGENT, в котором изучалось влияние терапии омепразолом на сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные события в группах пациентов, получавших высокие (≥ 100 мг; $n=1272$) и низкие дозы (≤ 100 мг; $n=2480$) АСК. По сравнению с плацебо терапия омепразолом статистически значимо не влияла на частоту сердечно-сосудистых событий как в группе АСК в низкой дозе (5,6 и 5,5%, соответственно; $p=0,95$), так и в группе АСК в высокой дозе (4,2 и 5,5%; $p=0,92$). Использование ИПП в сравнении с плацебо снизило частоту возникновения желудочно-кишечной ПКТ, а также каждого из ее компонентов в обеих группах.

В исследовании M.N. Zairis и соавт. [34] изучалось влияние омепразола на эффективность терапии клопидогрелом в течение первого года после стентирования коронарных артерий. Необходимо подчеркнуть, что в работу включались больные как с ОКС, так и со стабильной ИБС [588 пациентов, средний возраст 62 года, из них 340 получали омепразол (группа А) минимум в течение 7 дней, остальные 248 больных ИПП не принимали (группа В)]. Омепразол на протяжении всего периода наблюдения получали 61,7% пациентов группы А, а 38,2% – в среднем в течение 229 дней (от 7 до 362 дней). ПКТ представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации по поводу нефатального ИМ в течение первого года после коронарного стентирования. Вторичная конечная точка (ВКТ) представляла собой анализ компонентов ПКТ по отдельности. Среди всех включенных пациентов ПКТ достигнута у 58 (9,9%), из них кардиогенная смерть имела место у 3,4% больных, повторная госпитализация в связи с нефатальным ИМ – у 6,5%. Пациенты в группах А и В имели сходный риск развития ПКТ (10% против 9,7%; ОР 1,1; 95% ДИ 0,6–1,8; $p=0,89$) и ВКТ (смерть: 3,5% против 3,2%; ОР 1,1; 95% ДИ 0,4–2,7; $p=0,84$; повторная госпитализация по поводу ИМ: 6,5% против 6,5%; ОР 1; 95% ДИ 0,5–1,9; $p=0,99$). Между группами А и В также не выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоза стента в течение года (8,8% против 8,5%; ОР 1,1; 95% ДИ 0,7–1,8; $p=0,88$) и повторной реваскуляризации миокарда в течение года (9,4% против 8,9%; ОР 1; 95% ДИ 0,6–1,9; $p=0,82$).

S.G. Goodman и соавт. [32] провели субанализ многоцентрового двойного слепого РКИ PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [43]. В исследовании включено 18 624 пациента с ОКС, в общей структуре назначаемых ИПП преобладал омепразол – 48,9% ($n=3200$). В группе клопидогрела

ИПП получали 3255 (35,0%) пациентов, в группе тикагрелора – 3284 (35,2%) больных. Частота ПКТ (сердечно-сосудистая смерть / ИМ / инсульт) выше среди пациентов, получавших ИПП, в сравнении с теми, кто их не принимал, как в группе клопидогрела (13,0% против 10,9%; ОШ 1,20; 95% ДИ 1,04–1,38), так и в группе тикагрелора (11,0% против 9,2%; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,07–1,45). Больные, принимавшие другие гастропротекторы, отличные от ИПП, в сравнении с теми, кто принимал ИПП, имели сходную частоту развития ПКТ как в группе клопидогрела (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,79–1,23), так и в группе тикагрелора (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,73–1,10). При анализе частоты ПКТ по конкретным ИПП и без терапии гастропротекторами в принципе, статистически значимые различия получены только для омепразола, как в группе клопидогрела (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,19–1,68), так и в группе тикагрелора (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,13–1,57). Однако в данном исследовании [43] пациенты, получавшие ИПП, были старше, имели большее количество сопутствующих заболеваний: так, у них чаще обнаруживались хроническая болезнь почек, дислипидемия, заболевания периферических артерий, большая доля их находилась на статинотерапии, имели в анамнезе ЧКВ, аортокоронарное шунтирование (АКШ), по сравнению с больными без ИПП.

В ретроспективный анализ регистра FAST-MI (The French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) [26] включены данные 3670 пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (900 больных не получали ИПП, 1453 – получали терапию ИПП). Период наблюдения состоял из двух этапов: первый – в течение времени нахождения пациента в стационаре, второй – на протяжении первого года после выписки. В группе омепразола в сравнении с группой больных, не получавших ИПП, в течение стационарного этапа лечения ОШ для сочетания общей смертности, ИМ и инсульта составило 0,92 (95% ДИ 0,59–1,43); для общей смертности – 1,16 (95% ДИ 0,66–2,05); для повторного ИМ – 1,18 (95% ДИ 0,55–2,52); для инсульта – 0,14 (95% ДИ 0,03–0,67); для массивных ЖКК – 0,94 (95% ДИ 0,44–1,98); для ЖКК, требующих переливания крови, – 0,68 (95% ДИ 0,38–1,21). ОР развития комбинированной конечной точки в виде сочетания смерти, ИМ или инсульта в течение первого года после выписки из стационара ОШ составило 0,82 (95% ДИ 0,52–1,24). Следовательно, в данном исследовании не выявлено увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема омепразола.

Наконец, в ретроспективном исследовании F. Mасаione и соавт. [37] оценивали совместное применение ИПП или H₂-антигистаминных препаратов и ДДАТ. Авторы наблюдали 176 пациентов с ОКС, которым выполнено ЧКВ, из них препараты группы ИПП получали 68,75% больных, а блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов – 31,25% пациентов. Омепразол получали 42,97% пациентов. Средний возраст пациентов составил 64±10 лет, период наблюдения – 36 мес. В сравнении с группой пациентов, принимавших H₂-антигистаминные препараты, в группе ИПП было статистически значимо большее количество пациентов с анемией ($p=0,019$) и АКШ в анамнезе ($p=0,048$). Другие различия по сопутствующим состояниям и медикаментозной терапии между указанными группами отсутствовали. Повторный ОКС в группе ИПП возник у 31,4% пациентов, в группе блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов – у 12,7% больных, различия между группами статистически значимы ($p=0,014$). В группе ИПП, в сравнении с группой H₂-блокаторов, отмечалась статистически значимо большая частота реваскуляризации миокарда (20,7% против 5,4%, соответственно; $p=0,031$). Авторы обнаружили, что прием омепра-

зола независимо от других факторов ассоциировался с повторным ОКС и с необходимостью проведения реваскуляризации миокарда. Отдельно необходимо указать на ограничения исследования, которыми являются его ретроспективный дизайн и малое количество больных.

Пантопразол. Всего найдено четыре исследования, из них два РКИ [14, 38] и два ретроспективных исследования [25, 27]. Количество больных в исследованиях варьировало от 207 до 20 596 человек, средний возраст – от 58,5 до 68,6 года. Срок наблюдения в двух исследованиях – 1 год [25, 27], в одном – 6 мес [38], еще в одном – 15 мес [14]. В трех работах были больные только после ОКС [14, 25, 38], в одной работе [27] данные о включении пациентов с ОКС не представлены. В одной работе [38] 100% больных принимали пантопразол, в трех [14, 25, 27] – разные ИПП, но самым часто назначаемым был пантопразол. Так, в исследовании W.A. Ray и соавт. [25] данный ИПП получали 62% пациентов, в исследовании O.S. van Voxel и соавт. [27] – 46%, в исследовании M.L. O'Donoghue и соавт. [14] – 41%. Увеличение сердечно-сосудистого риска выявлено в одной работе [27], не выявлено – в трех [14, 25, 38].

P. Wei и соавт. [38] провели РКИ, в которое вошли 207 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, из них в группе сочетанного применения ДДАТ с пантопразолом было 123 человека, в контрольной группе (только ДДАТ, без ИПП) – 84 больных. Средний возраст пациентов в группе пантопразола составлял 59,3±9,1 года, в контрольной группе – 58,5±10,1 года. Пантопразол принимали 100% больных группы ИПП. Период наблюдения равнялся 6 мес. В результате исследования не зарегистрировано различий по частоте развития ИМ у пациентов с нестабильной стенокардией, повторного ИМ, кардиогенной смерти, а также сердечной недостаточности, тяжелых аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада) у пациентов двух групп. Что касается желудочно-кишечных осложнений, то в группе пантопразола ЖКК зарегистрированы в двух случаях (1,6%), в контрольной группе – в 13 случаях (15,5%), различия статистически значимы ($p<0,05$).

В ретроспективном когортном исследовании W.A. Ray и соавт. [25] оценены данные у пациентов, госпитализированных в стационар с ИМ, нестабильной стенокардией, а также для проведения плановой процедуры реваскуляризации ($n=20 596$, из них ИПП получали 7593 человека). Пантопразол назначен 62% пациентов. Средний возраст в группе ИПП составлял 60,8±11,3 года, в контрольной группе – 60,4±11,2 года, период наблюдения – 1 год. Риск наступления ПКТ в подгруппе пациентов, принимавших пантопразол, статистически значимо не отличался от такового в группе больных, не принимавших ИПП (ОР 1,08; 95% ДИ 0,88–1,32). Частота госпитализаций по поводу ЖКК ниже на 54% в подгруппе пациентов, принимавших пантопразол, по сравнению с больными, не принимавшими ИПП (ОР 0,46; 95% ДИ 0,33–0,63).

M.L. O'Donoghue и соавт. [14] проведен субанализ РКИ TRITON-TIMI 38 с точки зрения влияния сопутствующей терапии ИПП на риск сердечно-сосудистых осложнений в группах клопидогрела и прасугрела. В исследование TRITON-TIMI 38 всего вошло 13 608 пациентов с ОКС, которых рандомизировали в группу прасугрела ($n=6813$) и клопидогрела ($n=6795$). В общей сложности 33% ($n=4529$) пациентов принимали ИПП, из них 41% получали пантопразол. Средний возраст больных составлял 60–62 года, а период наблюдения – 15 мес. По результатам субанализа не выявлено статистически значимой взаимосвязи между использованием ИПП и риском комбинированной конечной

точки (смерть/ИМ/инсульт) как в группе клопидогрела (ОР 0,94; 95% ДИ 0,80–1,11), так и в группе прасугрела (ОР 1,00; 95% ДИ 0,84–1,20).

Повышение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлено лишь в ретроспективном исследовании O.S. van Voxel и соавт. [27], анализировавших влияние применения ИПП вместе с клопидогрелом (назначенным впервые в жизни) на сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные осложнения, исходя из сведений баз данных медицинских страховых компаний Нидерландов. В анализ включались больные, которым клопидогрел назначен впервые в жизни. Сведения о включении в анализ пациентов с ОКС авторами не указаны. В работу вошли данные 18 139 пациентов, из них 32% получали ИПП, пантопризол оказался самым часто назначенным (46%). Средний возраст пациентов в группе ИПП статистически значимо ($p < 0,01$) больше ($68,6 \pm 12,2$ года), чем в группе пациентов, не принимавших ИПП ($66,1 \pm 12,4$ года). Период наблюдения составлял 1 год. ПКТ представляла собой сочетание ИМ (как с подъемом сегмента ST, так и без него), нестабильной стенокардии, инсульта и/или общей смертности. Использование ИПП ассоциировалось с большей частотой ПКТ (скорректированное ОР 1,75; 95% ДИ 1,58–1,94), ИМ (ОР 1,93; 95% ДИ 1,40–2,65); нестабильной стенокардии (ОР 1,79; 95% ДИ 1,60–2,03) и общей смертности (ОР 1,79; 95% ДИ 1,44–2,22). При анализе взаимосвязей между типами ИПП и риском неблагоприятных исходов для пантопризола ОР составляло 1,827. В качестве осложнений со стороны ЖКТ рассматривалось возникновение осложненной или неосложненной язвенной болезни. На фоне приема ИПП, как это ни покажется странным, риск таких осложнений оказался выше (ОР 4,76%; 95% ДИ 1,18–19,17). Однако существенными ограничениями данного исследования являлись его ретроспективный дизайн и статистически значимые различия по возрасту между сравниваемыми группами: средний возраст пациентов в группе ИПП статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем в группе пациентов, не принимавших ИПП.

Лансопризол. Нами найдены три исследования, в которых доля пациентов, получавших лансопризол, составляла >40%. Из них одно представляло собой РКИ [39], одно – субанализ РКИ [40] и еще одно [35] – проспективное регистровое наблюдение. Количество больных в исследованиях варьировало от 104 до 1328 человек, средний возраст – от 61 года до 69 лет. Период наблюдения в одном исследовании составлял 24 мес [40], в одном – 12 мес [35], еще в одном – 6 мес [39]. В двух работах были больные как с нестабильной, так и со стабильной ИБС [35, 40], в одной работе [39] – только с ОКС. В одной работе [39] 100% пациентов получали лансопризол, в остальных двух [35, 40] – разные ИПП, но самым часто назначаемым был лансопризол. В частности, в субанализе G. Gargiulo и соавт. [40] указанный ИПП получали 90,9% пациентов, а в исследовании R. Rossini и соавт. [35] – 73,8%. Во всех трех исследованиях не обнаружено повышения сердечно-сосудистого риска.

В РКИ, проведенное J. Zhang и соавт. [39], вошли 104 пациента с ОКС, которым проведено стентирование и которые после ЧКВ получали ДДАТ в сочетании с розувастатином 10 мг. Средний возраст пациентов в исследовании составлял 61–65 лет. Период наблюдения равнялся 6 мес. Ишемические события за период наблюдения зарегистрированы у 12 человек, из них у 7 – возобновление приступов стенокардии, у 4 – проведение процедур реваскуляризации и у одного – ИМ. Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,95$). За период наблюдения случаев кровотечения не зарегистрировано ни в одной группе.

В субанализе исследования PRODIGY (PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial) [40] проводилось изучение влияния сопутствующей терапии ИПП на клинические исходы у пациентов со стабильной ИБС или ОКС, перенесших стентирование и получавших ДДАТ (АСК + клопидогрел). Всего в исследование включено 1970 пациентов, из них 37,5% принимали ИПП. На долю лансопризола приходилось 90,1% всех назначений ИПП. Средний возраст больных составлял 68,1–71,2 года, период наблюдения достигал 24 мес. Частота ПКТ (смерть / ИМ / цереброваскулярные события) сопоставима у пациентов без терапии ИПП и с таковой (9,2% против 11,5%; ОР 1,051; 95% ДИ 0,788–1,400; $p = 0,736$). Результаты оказались такими же при анализе подгруппы из 548 пациентов, получавших ИПП на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичным образом, частота ЖКК не различалась между двумя группами, в том числе у больных, принимавших ИПП в течение всего срока наблюдения.

Лансопризол также принимали большинство (73,8%) больных, вошедших в проспективное регистровое исследование R. Rossini и соавт. [35]. Изучаемая группа ($n = 1328$; средний возраст 63 года) является частью глобального регистра и включает пациентов, прошедших ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Все пациенты в течение 12 мес получали ДДАТ (АСК и клопидогрел). Показанием для ЧКВ являлась стабильная и нестабильная стенокардия. ПКТ представляла собой сочетание кардиогенной смерти с ИМ, ОКС, нефатальным инсультом. Также учитывалась общая смертность, случаи тромбоза стента и кровотечения. Частота ПКИ в течение 1 года одинакова в группах ИПП(+) и ИПП(-): 7,5% против 5,0%, соответственно ($p = 0,26$). Частота всех случаев смерти и тромбоза стента статистически значимо не различалась между группами. После поправки на ряд факторов, которые могли оказать влияние на результаты, сочетанное использование клопидогрела и ИПП не ассоциировалось с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течении года наблюдения (ОШ 1,54; $p = 0,38$), смерти (ОШ 0,97; $p = 0,961$) и тромбоза стента (ОШ 1,01; $p = 0,998$). Между группами также не выявлено статистически значимых различий в частоте кровотечений.

Эзомерпризол. В доступных источниках нам удалось найти два исследования [24, 41], которые удовлетворяли критериям поиска. Обе работы представляют собой ретроспективные наблюдения, одно из них [41] – это анализ РКИ, другое [24] – популяционное когортное исследование. В обоих исследованиях обнаружено повышение сердечно-сосудистого риска на фоне применения ИПП.

Так, T. Burkard и соавт. [41] провели ретроспективный анализ РКИ BASKET (the BAsel Stent Kosten Effektivitats Trial) [44]. Всего в исследовании участвовал 801 пациент. В контрольную группу (без ИПП) вошли 692 пациента, в группу ИПП – 109 пациентов. Эзомерпризол принимали 51% больных. Все пациенты получали ДДАТ (АСК и клопидогрел) на протяжении 6 мес, период наблюдения составлял 36 мес. В результате анализа выявлено, что сердечно-сосудистые осложнения (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, необходимость в повторной реваскуляризации) возникали чаще в группе ИПП – 30,3% против 20,8% в группе без ИПП ($p = 0,027$). По данным мультивариантного анализа, независимыми факторами риска развития ИМ являлись сахарный диабет (ОР 1,83; 95% ДИ 1,07–3,15) и применение ИПП (ОР 1,88; 95% ДИ 1,05–3,37). Однако пациенты, принимавшие ИПП, старше (средний возраст 66,5 года, против 63,3 года в контрольной группе), у них в анамнезе чаще имела место язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки (8,3% против 3,3%; $p=0,015$), сахарный диабет (29,6% против 17,3%; $p=0,002$), они чаще получали нестероидные противовоспалительные средства (7,3% против 2,2%; $p=0,003$) и глюкокортикостероиды (11% против 3,6%; $p=0,001$). Ограничением данного анализа являлся и его ретроспективный дизайн.

Во вторую работу – ретроспективное популяционное когортное исследование R.P. Kreutz и соавт. [24] – вошли 16 690 пациентов, госпитализированных для выполнения ЧКВ со стентированием, все пациенты получали клопидогрел. Авторами не уточняется, были ли это госпитализации планового характера, либо в исследование вошли больные и с ОКС. 9862 пациента не принимали ИПП, а 6828 больных составили группу с сопутствующей терапией ИПП, эзомепразол принимали 48% больных. В группе без терапии ИПП средний возраст больных составил $65,2 \pm 10,6$ года, в группе пациентов, принимавших ИПП, – $67,5 \pm 10,4$ года, период наблюдения – 12 мес. ПКТ включала в себя госпитализацию по поводу цереброваскулярных событий (инсульт или транзиторные ишемические атаки), ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), проведения коронарной реваскуляризации (ЧКВ или коронарное шунтирование), а также сердечно-сосудистую смертность. В группе без терапии ИПП у 17,9% больных зарегистрирована ПКТ, а в группе с сопутствующим приемом ИПП – в 25,0% случаев (ОР 1,51; 95% ДИ 1,39–1,64; $p < 0,0001$).

Рабепразол. Для рабепразола удалось найти лишь одну работу, удовлетворяющую указанным выше критериям поиска. Ею явилось ретроспективное когортное исследование T. Yasu и соавт. [42]. В данное наблюдение вошли 302 пациента (как со стабильной ИБС, так и с ОКС), из них 103 больным назначена ДДАТ (АСК + клопидогрел) и рабепразол в качестве ИПП (100% больных), а 199 пациентам – только ДДАТ (без ИПП). Средний возраст пациентов в контрольной группе составлял $67,4 \pm 10,1$ года, в группе

рабепразола – $69,0 \pm 9,6$ года, период наблюдения – $395 \pm 27,7$ сут. Авторы обнаружили, что использование рабепразола не увеличивает сердечно-сосудистый риск (ОР 1,28; 95% ДИ 0,54–3,00; $p=0,56$). Частота ЖКК также статистически значимо не различалась между двумя группами. Однако это исследование также имело ретроспективный дизайн, а количество пациентов было очень небольшим.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать однозначные выводы о том, что сочетанное применение ИПП и клопидогрела ведет к повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В частности, по результатам некоторых систематических обзоров и метаанализов, наблюдательных исследований с участием пациентов с ОКС / стабильной ИБС совместное применение ИПП с клопидогрелом ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем этот вывод не находит подтверждения в имеющемся небольшом числе РКИ и ряде других наблюдательных исследований. Что касается различий между отдельными представителями класса ИПП по влиянию на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, то на сегодняшний день имеющиеся данные также не позволяют дать конкретный ответ на этот вопрос в связи с небольшим количеством подобных исследований, по причине гетерогенности их дизайна, различий в контингенте включенных пациентов, в определении конечных точек и, наконец, в частоте назначения конкретных ИПП. Очевидно, что в отношении практически всех представителей этого класса, а не только омепразола, данные клинических исследований противоречивы. Для окончательного ответа данный вопрос требует дальнейшего изучения в специально спланированных масштабных РКИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
- Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU, et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(1):e377. doi: 10.1097/MD.0000000000000377
- Diener HC. Preventing major gastrointestinal bleeding in elderly patients. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):435-7. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31507-6
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083
- Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, Meng L, Zhang HW, Wang YQ. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther*. 2017;34(5):1070-86. doi: 10.1007/s12325-017-0532-9
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.064
- Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84. doi: 10.1177/0091270008315310
- Sibbing D, Morath T, Stegheer J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-9.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiwott SD. Pharmacodynamic effect

- and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
15. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). 11 17, 2009 [Archived Content]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (Accessed November 26, 2013).
 16. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 5 29, 2009 Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (Accessed November 26, 2013).
 17. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44. doi: 10.1001/jama.2009.261
 18. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8. doi: 10.1503/cmaj.082001
 19. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75. doi: 10.1056/NEJMoa0808227
 20. Hu W, Tong J, Kuang X, Chen W, Liu Z. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(3):e9638. doi: 10.1097/MD.0000000000009638
 21. Melloni C, Washam JB, Jones WS, Halim S, Hasselblad V, Mayer SB, Heidenfelder BL. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(1):47-55. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177
 22. Sherwood MW, Melloni C, Jones WS, Washam JB, Hasselblad V, Dolor RJ. Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2015 Oct 29;4(11). pii: e002245. doi: 10.1161/JAHA.115.002245
 23. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, Jørgensen CH, Sørensen R, Abildstrøm SZ, Hansen PR, Madsen JK, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):378-86. doi: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005
 24. Kreuz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, Skaar TC, Teagarden JR, Frueh FW, Epstein RS, Flockhart DA. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):787-96. doi: 10.1592/phco.30.8.787
 25. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):337-45. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00003
 26. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssens M, Lardoux H, Coste P, Lefèvre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrières J, Verstuyft C, Danchin N. 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
 27. Van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2430-6; quiz 2437. doi: 10.1038/ajg.2010.334
 28. <https://www.drugbank.ca>
 29. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Sep;94(3):317-23.
 30. Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Pharmacogenetic Guidelines [Internet]. Netherlands. Clopidogrel – CYP2C19 [Cited July 2017]. Available at: <http://kennisbank.knmp.nl> [Access is restricted to KNMP membership].
 31. <https://www.accessdata.fda.gov/>
 32. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Killham J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L; Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):978-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
 33. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964
 34. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG, Georgilas AT, Kontos CF, Adamopoulou EN, Vogiatzidis K, Argyrakis SK, Fakiolas CN, Fousas SG. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *Can J Cardiol*. 2010 Feb;26(2):e54-7. doi: 10.1016/S0828-282X(10)70008-8
 35. Rossini R, Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Lortkipanidze N, Romano M, Nijaradze T, Tarantini G, Cicorella N, Sirbu V, Guagliumi G, Rosiello R, Valsecchi O, Gavazzi A. Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011 May;22(3):199-205. doi: 10.1097/MCA.0b013e328343b03a
 36. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh WH, Doros G, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Cannon CP; COGENT Investigators Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1661-71. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.068
 37. Macaione F, Montaina C, Evola S, Novo G, Novo S. Impact of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors on the outcome of patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation. *ISRN Cardiol*. 2012;2012:692761. doi: 10.5402/2012/692761
 38. Wei P, Zhang YG, Ling L, Tao ZQ, Ji LY, Bai J, Zong B, Jiang CY, Zhang Q, Fu Q, Yang XJ. Effects of the short-term application of pantoprazole combined with aspirin and clopidogrel in the treatment of acute STEMI. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):2861-4. doi: 10.3892/etm.2016.3693
 39. Zhang JR, Wang DQ, Du J, Qu GS, Du JL, Deng SB, Liu YJ, Cai JX, She Q. Efficacy of Clopidogrel and Clinical Outcome When Clopidogrel Is Coadministered With Atorvastatin and Lansoprazole: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(50):e2262. doi: 10.1097/MD.0000000000002262
 40. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S, Campo G, Esposito G, Leonard S, Vranckx P, Windecker S, Valgimigli M. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J*. 2016 Apr;174:95-102. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.015
 41. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, Osswald S, Pfisterer ME, Jeger RV; BASKET Investigators. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med*. 2012 Mar;271(3):257-63. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02423.x
 42. Yasu T, Ikee R, Miyasaka Y, Chubachi H, Saito S. Efficacy and safety of concomitant use of rabeprazole during dual-antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after drug-eluting stent implantation: a retrospective cohort study. *Yakugaku Zasshi*. 2010 Dec;130(12):1743-50. doi: 10.1248/yakushi.130.1743
 43. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):599-605. doi: 10.1016/j.ahj.2009.01.003
 44. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366(9489):921-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67221-2

Поступила 22.05.2019