

УДК 616.12-005.4/6-083.98-085:615.22

DOI: 10.22141/2224-1485.1.57.2018.125495

Ханюков А.А., Писаревская О.В., Гетман М.Г., Симонова Т.А., Лакиза Т.В.  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## Выбор оптимального ингибитора протонной помпы для пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в проведении двойной антитромбоцитарной терапии

**Резюме.** Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний привели к необходимости широкого использования антитромбоцитарных средств в клинической практике. Наиболее перспективной представляется комбинированная антиагрегантная терапия с использованием препаратов, имеющих разные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, за счет чего можно добиться выраженного синергического эффекта. В нашей стране преимущественно назначается комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТ). Для уменьшения рисков развития желудочно-кишечных осложнений при использовании ДАТ рекомендован прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), однако в некоторых исследованиях упоминается, что одновременное назначение ИПП и клопидогреля в перспективе повышает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть. В связи с этим представляется актуальной выработка подходов дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих ДАТ. Представлен обзор литературы по обозначенной выше проблеме, приведены результаты исследований по изучению влияния различных ИПП на клинические исходы у больных, принимающих клопидогрель.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы; двойная антитромбоцитарная терапия; лекарственное взаимодействие; пантопразол; Улсепан

Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привели к необходимости широкого использования антитромбоцитарных средств в клинической практике. При этом наиболее перспективной представляется комбинированная антиагрегантная терапия с использованием средств, имеющих различные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, за счет чего можно добиться синергического антитромбоцитарного эффекта [6, 16]. В нашей стране наиболее назначаемой комбинацией является комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСК) с клопидогрелем, которую часто называют двойной антиром-

боцитарной терапией (ДАТ). Согласно руководству Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ДАТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), к ДАТ также может быть отнесен одновременный прием АСК и прасугреля или АСК и тикагрелора [34]. Следует отметить, что тикагрелор в отличие от прасугреля зарегистрирован на фармацевтическом рынке Украины.

Фармакологические преимущества ДАТ заключаются в ингибировании сразу двух важнейших физиологических путей индукции агрегации тромбоцитов: тромбоксан- $A_2$ -зависимого и адено-

© «Артеріальна гіпертензія» / «Артериальная гипертензия» / «Hypertension» («Arterial' naâ gipertenziâ»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2018

Для корреспонденции: Ханюков Алексей Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренней медицины 3, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alex1313@dsma.dp.ua

For correspondence: O. Khaniukov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alex1313@dsma.dp.ua

зиндифосфатзависимого [6, 8, 16]. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу, нарушая синтез циклических эндопероксидов, которые являются субстратом для образования тромбоксана  $A_2$  — важнейшего эндогенного индуктора агрегации тромбоцитов [6].

Клопидогрель — селективный антагонист пуриновых  $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, специфическим лигандом для которых является АДФ — другой значимый индуктор агрегации. Блокировка пуриновых  $P2Y_{12}$ -рецепторов приводит к инаktivации стимулирующего воздействия АДФ на тромбоциты, предотвращая тем самым АДФ-зависимый путь инициации агрегации [6, 15, 16]. Описанные выше механизмы антитромбоцитарного действия АСК и клопидогреля представлены на рис. 1.

Преимущества ДАТ перед монотерапией АСК были продемонстрированы в ряде масштабных клинических исследований [11, 13, 30, 33]. При анализе полученных результатов обращал на себя внимание тот факт, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском ДАТ была достоверно более эффективна, чем монотерапия АСК, в предупреждении тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт) и смерти [11, 13, 15, 30, 33].

Результаты проведенных исследований нашли свое отражение в рекомендациях Европейского

общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ДАТ у пациентов с ИБС. В соответствии с современными стандартами ДАТ является приоритетной антиагрегантной терапией у пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия) и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). При этом длительность такой терапии может составлять от 1 до 36 месяцев (зависит от степени геморрагического риска) [34].

Вместе с тем применение ДАТ нередко бывает ассоциировано с побочными явлениями, в частности с развитием гастропатии, осложненной в ряде случаев желудочно-кишечным кровотечением. Для уменьшения рисков желудочно-кишечных осложнений при использовании ДАТ рекомендован прием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эти же рекомендации распространяются на пациентов, принимающих только клопидогрель и имеющих множественные факторы риска, такие как эрозивные поражения слизистой, наличие *H. pylori*, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, возраст более 60 лет, параллельный прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. [12].

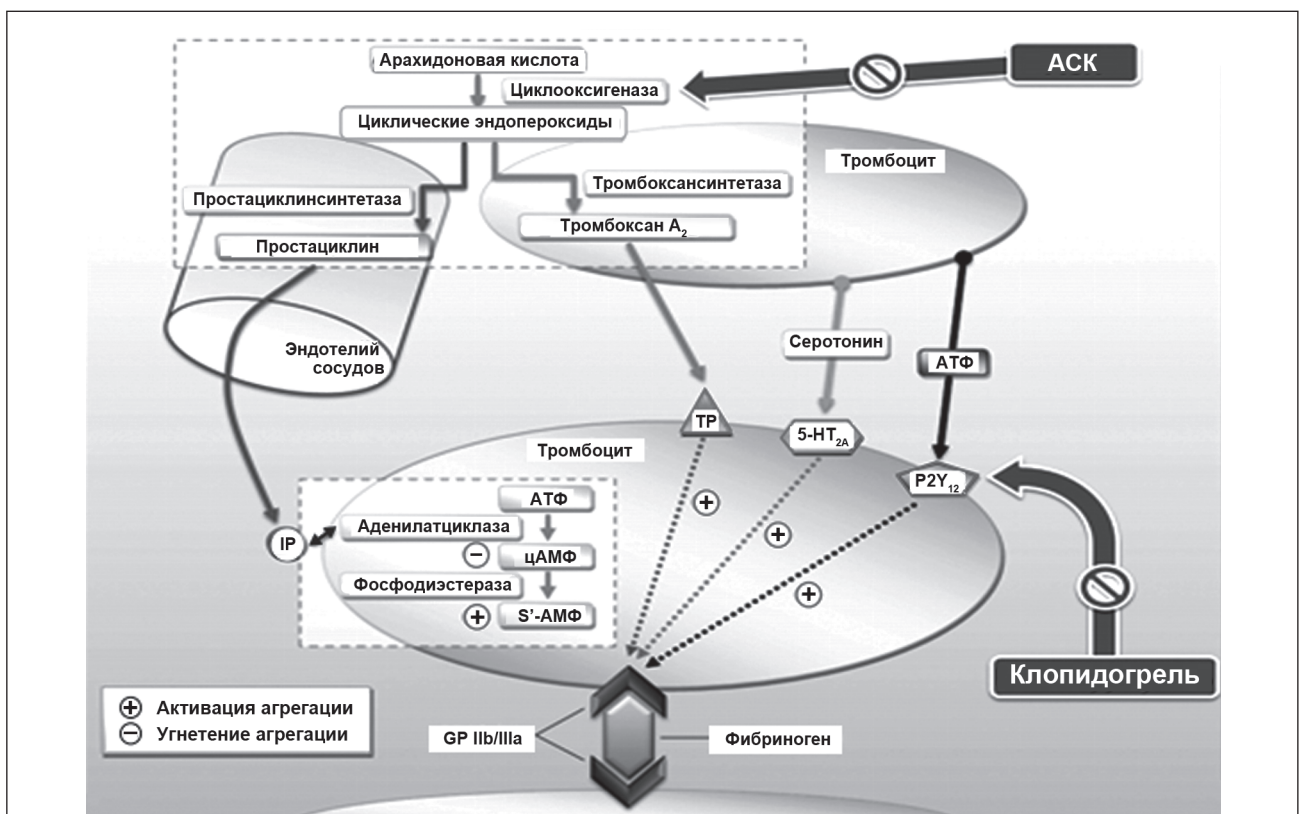


Рисунок 1. Механизмы антитромбоцитарного действия АСК и клопидогреля (GP IIb/IIIa — блокаторы гликопротеиновых рецепторов)

На сегодняшний день ИПП не только используются в качестве терапии прикрытия, но и занимают главенствующее место в структуре антисекреторной терапии, являясь безоговорочным золотым стандартом в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) [3]. С учетом столь широкого применения в клинической практике ИПП и клопидогреля любые потенциальные риски взаимодействия между ними имеют большое значение.

В исследованиях последних лет нередко упоминается, что одновременное использование ИПП и клопидогреля способствует в перспективе повышению риска развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относят ИМ, инсульт, нестабильную стенокардию, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарную смерть [1, 21, 23, 25]. Ключом к пониманию феномена такого межлекарственного взаимодействия препаратов являются их фармакодинамические характеристики.

Клопидогрель является пролекарством, и его биотрансформация в активный тиольный метаболит проходит в печени под действием системы микросомальных ферментов цитохрома P450 с участием следующих ее изоформ: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 [4, 16, 19, 22]. При этом главенствующую роль в метаболизме клопидогреля играет изоформа CYP2C19, которая участвует в трансформации препарата как в его промежуточный (2-оксиклопидогрель), так и в активный (тиольное производное) метаболит [22]. Следует отметить, что эта же изоформа цитохрома P450 играет ключевую роль и в метаболизме ИПП.

Как и клопидогрель, ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит — сульфенамид — происходит не в печени, а неэнзиматическим путем в кислой среде ( $\text{pH} \leq 1$ ) в канальцах париетальных клеток [3]. Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и угнетению секреции HCl. Роль изоформы CYP2C19 в метаболизме ИПП в отличие от клопидогреля сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты — инактивации [24]. Соответственно ИПП могут конкурентно ингибировать CYP2C19, снижая тем самым метаболизм других лекарств, в том числе и клопидогреля [24].

Описанные выше пути метаболизма клопидогреля и ИПП с участием системы микросомальных ферментов цитохрома P450 представлены на рис. 2.

Именно конкурентное ингибирование изоформы CYP2C19 и является в настоящий момент главной гипотезой межлекарственного взаимодействия ИПП и клопидогреля. Этот феномен приводит к уменьшению биотрансформации клопидогреля в его активный метаболит, т.е. к супрессии его антитромбоцитарного эффекта [5, 18, 23, 25]. Существует также предположение, что у пациентов, принимающих ИПП, уменьшается абсорбция клопидогреля за счет более высокого интрагастрального pH, однако этот вопрос остается дискуссионным [27].

На сегодняшний день межлекарственное взаимодействие ИПП и клопидогреля является предметом многих клинических исследований, результаты которых имеют противоречивый характер [27].

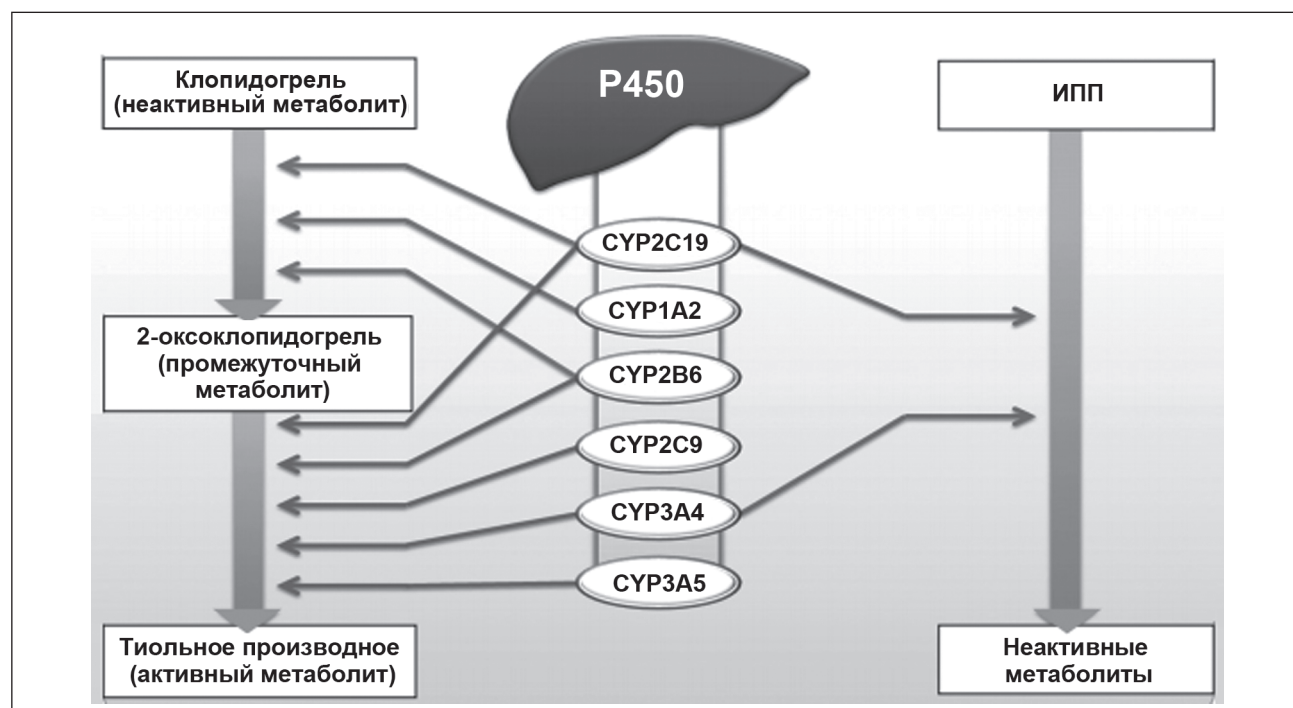


Рисунок 2. Основные пути печеночного метаболизма клопидогреля и ИПП

В трех крупных обсервационных исследованиях было установлено небольшое, но статистически значимое увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших клопидогрель в сочетании с ИПП, по сравнению с теми, кто принимал только клопидогрель [20, 21, 32]. В частности, были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования, в котором М.Р. Но и соавторы проследили исходы больных, принимавших клопидогрель одновременно с ИПП или без них после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) [20]. Из 8205 пациентов, получавших клопидогрель, 5244 (63,9 %) были прописаны ИПП при выписке или во время дальнейшего наблюдения, а 2961 (36,1 %) — нет. Смерть или повторная госпитализация из-за ОКС имели место у 615 (20,8 %) больных, принимавших клопидогрель без ИПП, и у 1561 (29,8 %) пациента, получавшего клопидогрель с ИПП (рис. 3).

Многофакторный анализ выявил, что использование клопидогреля с ИПП было сопряжено с достоверным повышением риска смерти или повторной госпитализации в связи с ОКС по сравнению с применением клопидогреля без ИПП (ОР 1,25; 95% ДИ 1,11–1,14).

Среди 5244 больных, которые принимали клопидогрель после выписки и которым назначали ИПП в любой момент на протяжении наблюдения, периоды совместного использования клопидогреля с ИПП были связаны с более высоким риском смерти или регоспитализации по поводу ОКС по сравнению с периодами использования клопидогреля без ИПП (ОР 1,27; 95% ДИ 1,10–1,46).

Таким образом, результаты этого исследования показали, что добавление ИПП может сопровождаться явным уменьшением пользы от клопидогреля после ОКС.

Вместе с тем в пяти исследованиях похожего дизайна не продемонстрировано значительное увеличение рисков возникновения неблагоприят-

ных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, принимающих ИПП и клопидогрель [14, 27, 29, 31].

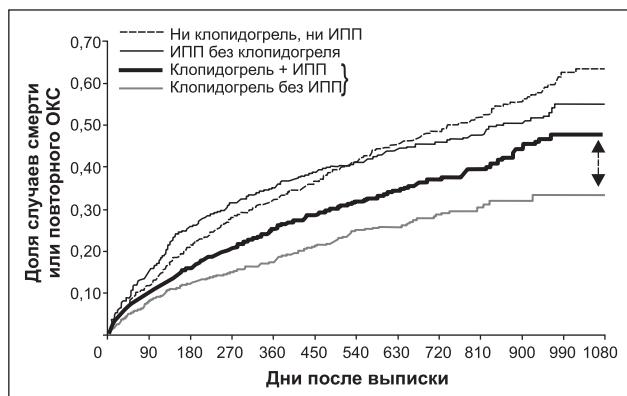
К текущему моменту существует только одно проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в рамках которого целенаправленно изучали влияние ИПП на возникновение сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих клопидогрель (исследование COGENT). В указанном исследовании пациенты, получающие ДАТ, были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала омепразол, а другая — плацебо. К сожалению, исследование было прекращено досрочно, до достижения запланированных параметров длительности и намеченных конечных точек, в связи с банкротством компании-спонсора. Предварительный анализ полученных данных не выявил значительной тенденции к повышению частоты тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–1,44;  $p = 0,96$ ). В этом же исследовании было показано статистически значимое снижение частоты неблагоприятных желудочно-кишечных событий (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18–0,63;  $p < 0,001$ ) [7, 10].

Еще одно недавнее ретроспективное когортное исследование также не продемонстрировало существенного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, связанных с приемом ИПП и клопидогреля. В этом исследовании было показано, что частота госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта была на 50 % ниже у пациентов, которые принимали ИПП (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39–0,65) [29].

Противоречивые результаты вышеуказанных исследований показывают, что, возможно, более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть ассоциирован с профилем фармакологического взаимодействия различных ИПП и клопидогреля [23, 25].

Как известно, у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые особенности, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых изучалось ингибирующее действие на CYP2C19, ИПП можно расположить в следующем порядке (по убыванию): лансопризол, омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопризол (табл. 1) [24].

Подтверждением этому предположению стали результаты нескольких исследований. В одном из них было осуществлено сравнение количества активного метаболита клопидогреля в крови и его влияния на тромбоциты (противосвертывающее действие) у пациентов, принимавших клопидогрель с омепразолом и принимавших только кло-



**Рисунок 3. Риск смерти от всех причин и повторного ОКС среди больных, принимавших клопидогрель, которым при выписке или во время наблюдения назначали ИПП [20]**

**Таблица 1. Основные фармакологические характеристики ИПП**

| Препарат    | Биодоступность, % | $T_{1/2}$ , ч | $T_{max}$ , ч | Ингибирование CYP2C19 |
|-------------|-------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Омепразол   | 40–65             | 0,5–1,5       | 1–3,5         | ++++                  |
| Лансопризол | 80–85             | 1,5           | 1,7           | +++++                 |
| Пантопризол | 77                | 1–1,9         | 2,5–4         | +                     |
| Рабепразол  | 52                | 1–2           | 2–5           | ++                    |
| Эзомепразол | 64–89             | 1,2–1,5       | 1,6           | +++                   |

**Примечания:**  $T_{1/2}$  — время полувыведения препарата;  $T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации препарата.

пидогрель. У больных, получавших клопидогрель с омепразолом, обнаружено уменьшение уровня активного метаболита примерно на 45 % по сравнению с теми, кто принимал только клопидогрель. Действие клопидогреля на тромбоциты у пациентов, которым был назначен клопидогрель с омепразолом вместе, также было снижено на 47 %. Эти эффекты наблюдались как при одновременном приеме лекарств, так и при их приеме с промежутком в 12 часов [18].

Другое крупное исследование по типу «случай — контроль» было проведено в Канаде [21]. В него вошли пациенты с ИМ в возрасте 66 лет и старше, которым в течение 3 дней после выписки из стационара был назначен клопидогрель (на фоне АСК). В качестве «случаев» рассматривались больные, повторно госпитализированные по поводу ИМ в пределах 90 дней после выписки. Пациенты без событий (группа контроля,  $n = 2057$ ) и с событиями (случаи,  $n = 734$ ) были сопоставимы по таким показателям, как возраст, проведенным ЧКВ в анамнезе и риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Прием ИПП был охарактеризован как текущий (в пределах

90 дней), предшествовавший (31–90 дней) и давний (91–180 дней).

Текущий прием ИПП был сопряжен с повышенным риском реинфаркта (ОР 1,27; 95% ДИ 1,03–1,57). При рассмотрении препаратов ИПП отдельно оказалось, что прием пантопризола, который минимально взаимодействует с CYP2C19, не ассоциировался с повышенной частотой повторных госпитализаций вследствие ИМ (рис. 4).

Результаты данного исследования указывают на то, что безответственное применение ИПП может привести к тысячам дополнительных случаев рецидивов ИМ ежегодно, которых можно было бы потенциально избежать, избирательно используя пантопризол у больных, получающих клопидогрель и требующих лечения ИПП.

Таким образом, необходима персонализация подхода к каждому конкретному пациенту, заключающаяся в обоснованности назначения ДАТ, выявлении сопутствующих КЗЗ и характера их течения, а также определении потенциальных рисков развития желудочно-кишечных кровотечений [23, 25].


**Рисунок 4. Ингибиторы протонной помпы и риск развития инфаркта миокарда [21]**

Таблица 2. Некоторые особенности представителей класса селективных антагонистов пуриновых P2Y<sub>12</sub>-рецепторов

| Препарат     | Производное                  | Биотрансформация в активный метаболит | Зависимость метаболизма от CYP2C19 |
|--------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Клопидогрель | Тиенопирин                   | Есть                                  | Высокая                            |
| Прасугрель   | Тиенопирин                   | Есть                                  | Низкая                             |
| Тикагрелор   | Циклопентилтриазолопиримидин | Отсутствует                           | Отсутствует                        |

В руководстве Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ДАТ у пациентов с ИБС (2017) указывается на необходимость назначения ИПП всем пациентам, получающим ДАТ, для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений. Также делается акцент на том, что если одним из компонентов ДАТ является клопидогрель, то с целью минимизации лекарственного взаимодействия препаратом выбора из ИПП должен быть пантопразол [34].

В случае монотерапии клопидогрелем требуется оценить имеющиеся показания к назначению ИПП. При наличии КЗЗ, протекающих с осложнениями, как на момент назначения терапии, так и в анамнезе (желудочно-кишечное кровотечение, перфоративная язва и др.) терапия ИПП является оправданной для предотвращения прогрессирования и рецидивирования КЗЗ. При КЗЗ, протекающих без осложнений, таких как неэрозивная рефлюксная болезнь или функциональная диспепсия, необходимо по возможности снижать дозу ИПП, обеспечивая при этом адекватный контроль динамики заболевания с дальнейшей перспективой перехода на антациды или ИПП по требованию [17].

Назначение ИПП только с гастропротективной целью требует стратификации рисков развития желудочно-кишечного кровотечения у конкретного пациента [12]. Для пациентов с высоким риском развития желудочно-кишечных кровотечений в перспективе, например при одновременном приеме антикоагулянтов, НПВП или глюкокортикоидов, терапия ИПП является оправданной [26].

Следует отметить, что в случае монотерапии клопидогрелем и необходимости назначения ИПП препаратом выбора также должен быть пантопразол.

Пантопразол существенно отличается от других ИПП несколькими свойствами. Фармакокинетика данного препарата характеризуется быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность при приеме внутрь составляет 77 %, а время достижения максимальной концентрации — 2,5–4 часа. При регулярном приеме пантопразола значение максимальной концентрации препарата сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической

кривой «концентрация — время» (AUC) отражает количество препарата, достигшее мишени действия — молекул протонной помпы, и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопразола AUC составляет 9,93 ммоль/(л × ч), что является самым высоким показателем среди всех ИПП [2].

В настоящее время украинские врачи имеют возможность использовать в своей практической деятельности доступный современный генерический пантопразол. Он хорошо известен отечественному потребителю под торговым названием Улсепан (компания World Medicine). В одной таблетке Улсепана содержится 40 мг пантопразола, что является стандартной дозой для этого ИПП. Характерная особенность Улсепана — наличие кишечнорастворимой оболочки, предохраняющей активное вещество от предварительного высвобождения и разрушения.

На кафедре внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» было проведено сравнительное исследование по изучению безопасности и эффективности омепразола и пантопразола у пациентов с ИБС, получающих ДАТ. В связи с предположительным влиянием применения ИПП на эффективность ДАТ в нашем исследовании в качестве основного критерия безопасности рассматривалась частота развития сердечно-сосудистых, в первую очередь тромботических, осложнений — повторного ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта/транзиторной ишемической атаки, смерти. Также учитывались частота развития побочных явлений, приверженность пациентов к терапии. Эффективность использования ИПП оценивалась по частоте развития желудочно-кишечных осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений. В исследование было включено 100 больных, перенесших ОКС. Все пациенты получали ДАТ (АСК 100 мг в сутки + клопидогрель 75 мг в сутки) и базисную терапию (ингибиторы АПФ/сартаны, бета-адреноблокаторы, статины, триметазидин). В 1-ю группу вошли 50 больных, которым был рекомендован омепразол (40 мг в сутки внутрь); во 2-ю — 50 пациентов, которым был назначен пантопразол (Улсепан в дозе 40 мг в сутки внутрь).

Период наблюдения составил 6 месяцев. За весь отчетный период в обеих группах не был зарегистрирован ни один случай желудочно-кишечного кровотечения, однако в группе больных, получавших омепразол, 3 пациента были госпитализированы по поводу ОКС (1 случай ИМ, 2 случая нестабильной стенокардии).

Таким образом, Улсепан является эффективным препаратом для профилактики желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, страдающих ИБС и получающих ДАТ (АСК + клопидогрель), а также безопасным средством, которое не повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений за счет угнетения антитромбоцитарной активности клопидогреля.

В заключение необходимо отметить, что современная фармакология, как и вся медицинская наука, не стоит на месте, и постепенно в клиническую практику внедряются новые представители антитромбоцитарных средств. В частности, новое поколение селективных антагонистов пуриновых P2Y<sub>12</sub>-рецепторов представлено такими препаратами, как прасугрель и тикагрелор (табл. 2).

Прасугрель, как и клопидогрель, является пролекарством и требует своей печеночной биотрансформации в активный метаболит, однако его метаболизм менее зависим от изоформы CYP2C19 [16, 28]. Тикагрелор является первым прямым антагонистом пуриновых P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, а следовательно, не требует превращения в активный метаболит. Процессы метаболизма этого препарата не зависят от изоформы CYP2C19 [9].

Резюмируя приведенные выше данные, следует еще раз отметить, что в руководстве Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ДАТ у пациентов с ИБС (2017) настоятельно рекомендуется назначение ИПП всем пациентам, получающим ДАТ, для уменьшения риска желудочно-кишечных кровотечений. Если одним из компонентов ДАТ является клопидогрель, то с целью минимизации лекарственного взаимодействия препаратом выбора из ИПП должен быть пантопразол. Если в качестве компонентов ДАТ используются прасугрель или тикагрелор, риск лекарственных взаимодействий с ИПП либо практически отсутствует (прасугрель), либо отсутствует вовсе (тикагрелор).

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2013. — № 51 (3). — С. 332-340.
2. Колесникова Е.В. Медикаментозная профилактика и лечение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.В. Колесникова, Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 3 (89). — С. 91-96.
3. Лапина Т.Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии / Т.Л. Лапина // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 23-27.
4. Маев И.В. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме / И.В. Маев, А.А. Самсонов, В.А. Годило-Годлевский // Клиническая медицина. — 2013. — № 5. — С. 15-21.
5. Марцевич С.Ю. Совместное использование клопидогреля и ингибиторов протонной помпы: есть ли нерешенные вопросы сегодня / С.Ю. Марцевич, А.Ю. Суворов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 10. — С. 665-671.
6. Никонов В.В. Тромбоцитарный гемостаз и антиромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме / В.В. Никонов, Е.И. Киношенко // Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. — 2007. — Т. 2. — С. 216-236.
7. Пархоменко А.Н. Безопасность и эффективность двойной антиромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем на фоне применения ингибитора протонной помпы после перенесенного острого коронарного синдрома: результаты многоцентрового украинского исследования / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 1(81). — С. 45-49.
8. Харкевич Д.А. Фармакология / Харкевич Д.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 402 с.
9. Belavic J.M. Ticagrelor: A new option for ACS / J.M. Belavic // Nurse Pract. — 2012. — Vol. 37(3). — P. 9-11.
10. Bhatt D.L. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary heart disease / D.L. Bhatt, B. Cryer, C.F. Contant // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1909-1917.
11. Bhatt D.L. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354(16). — P. 1706-1717.
12. Bhatt D.L. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / D.L. Bhatt, J. Scheiman, N.S. Abraham // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 1894-1909.
13. Chen Z.M. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial / Z.M. Chen, L.X. Jiang, Y.P. Chen // Lancet. — 2005. — Vol. 366(9497). — P. 1607-1621.
14. Collet J.P. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction / J.P. Collet, J.S. Hulot, A. Pena // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 309-317.
15. Eshaghian S. Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease / S. Eshaghian, S. Kaul, S. Amin // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146(6). — P. 434-441.
16. Fintel Dan J. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options / Dan J. Fintel // Vasc. High Risk Manag. — 2012. — Vol. 8. — P. 77-89.
17. Inadomi J.M. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with

heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs / J.M. Inadomi, L. McIntyre, L. Bernard // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1940-1944.

18. Gilard M. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole, Clopidogrel, Aspirin) study / M. Gilard, B. Arnaud, J. Cornily // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 256-260.

19. Hagihara K. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine / K. Hagihara, Y. Nishiya, A. Kurihara // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 23. — P. 412-420.

20. Ho P.M. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome / P.M. Ho, T.M. Maddox, L. Wang // *J.A.M.A.* — 2009. — Vol. 301. — P. 937-944.

21. Juurlink D.N. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D.N. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko // *Can. Med. Assoc. J.* — 2009. — Vol. 180. — P. 713-718.

22. Kazui M. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite / M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka // *Drug Metab. Dispos.* — 2010. — Vol. 38(1). — P. 92-99.

23. Laine L. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? / L. Laine, C. Hennekens // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 34-41.

24. Li X.Q. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities / X.Q. Li, T.B. Andersson, M. Ahlstrom // *Drug Metab. Disp.* — 2004. — Vol. 32. — P. 821-827.

25. Madanick R.D. Proton pump inhibitor side effect and drug interaction: much ado about nothing? / R.D. Madanick // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2011. — Vol. 78. — P. 39-49.

26. Mistry S.D. Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence / S.D. Mistry, H.R. Trivedi, D.M. Parmar // *Indian. J. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 43(2). — P. 183-186.

27. O'Donoghue M.L. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: An analysis of two randomized trials / M.L. O'Donoghue, E. Braunwald, E.M. Antman // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 989-997.

28. Paikin J.S. New antithrombotic agents — insights from clinical trials // J.S. Paikin, J.W. Eikelboom, J.A. Cairns // *Nature Rev. Cardiol.* — 2010. — Vol. 7(9). — P. 498-509.

29. Ray W. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton pump inhibitors: a cohort study / W. Ray, K.T. Murray, M.R. Griffin // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 152. — P. 337-345.

30. Sabatine M.S. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, C.M. Gibson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352(12). — P. 1179-1189.

31. Simon T. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstuyft, M. Mary-Krause // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 363-375.

32. Stanek E.J. A National Study of the Effect of Individual Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with Clopidogrel Following Coronary Stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study / E.J. Stanek, R.E. Aubert, D.A. Flockhart // *Program and abstracts of the 32<sup>nd</sup> Annual SCAI scientific sessions. May 6, 2009, Las Vegas, Nevada.* — 2009. — P. 107-115.

33. Steinhubl S. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S. Steinhubl, P. Berger, J. Mann // *J.A.M.A.* — 2002. — Vol. 288(19). — P. 2411-2420.

34. Valgimigli M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS / M. Valgimigli // *European Heart Journal.* — 2017. — 0. — P. 1-48. doi: 10.1093/eurheart/ehx419.

Получено 14.02.2018 ■

Ханюков О.О., Писаревська О.В., Гетман М.Г., Сімонова Т.А., Лакіза Т.В.  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Вибір оптимального інгібітору протонної помпи для пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які потребують проведення подвійної антитромбоцитарної терапії

**Резюме.** Висока захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань призвели до необхідності широкого використання антитромбоцитарних засобів у клінічній практиці. Найбільш перспективною вважається комбінована антиагрегантна терапія з використанням препаратів, що мають різні механізми впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу, за рахунок чого можна досягти вираженого синергічного ефекту. У нашій країні переважно призначається комбінація ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю, яку часто

називають подвійною антитромбоцитарною терапією (ПАТ). Для зменшення ризиків розвитку шлунково-кишкових ускладнень при використанні ПАТ рекомендований прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП), проте в деяких дослідженнях згадується, що одночасне призначення ІПП та клопідогрелю в перспективі підвищує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій, до яких відносять інфаркт міокарда, інсульт, нестабільну стенокардію, необхідність повторних коронарних втручань і коронарну смерть.



У зв'язку з цим представляється актуальною проблема розробки підходів диференційованого застосування ІПП у пацієнтів, які отримують ПАТ. Надано огляд літератури з означеної вище проблематики, наведено результати досліджень із вивчення впливу різних ІПП

на клінічні наслідки у хворих, які приймають клопидогрель.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи; подвійна антитромбоцитарна терапія; лікарська взаємодія; пантопразол; Улсепан

*O.O. Khaniukov, O.V. Pysarevska, M.G. Getman, T.A. Simonova, T.V. Lakiza  
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine*

### **Choice of optimal proton pump inhibitor for patients with ischemic heart disease who require dual antiplatelet therapy**

**Abstract.** High rate of cardiovascular morbidity dictates the need for wide use of antithrombotic agents in clinical practice. Therapy which based on drugs with different mechanisms of action on the thrombocytic component of homeostasis appears to be especially promising as having synergic antiplatelet effect. The most common antiplatelet therapy is a combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel usually referred to as a dual antiplatelet therapy (DAT). Current consensus recommends intake of proton pump inhibitors (PPI) during DAT to reduce the risk of gastrointestinal complications. However,

recent studies showed that this approach is associated with severe cardiovascular disorders, such as myocardial infarction, stroke, unstable angina, necessity of coronary interventions, and coronary death. So, it seems to be important to develop strategies for the differential use of PPI in patients receiving DAT. The article presents the reviews of the literature on the above issues with the results of studies of various PPI effect on clinical outcomes in patients taking clopidogrel.

**Keywords:** proton pump inhibitors; dual antiplatelet therapy; drug interaction; pantoprazole; Ulsepan