

38. **Lapperre T. S., Snoeck-Stroband J. B., Gosman M. M. E.** et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 517—27.
39. **Sundblad B. M., Larsson K.** Effect of deep inhalations after a bronchial methacholine provocation in asthmatic and non-asthmatic subjects. *Respir. Med.* 2002; 96: 477—81.
40. **Jackson A. C., Murphy M. M., Rassulo J.** et al. Deep breath reversal and exponential return of methacholine-induced obstruction in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 137—42.
41. **Scichilone N., La Sala A., Bellia M.** et al. The airway response to deep inspirations decreases with COPD severity and is associated with airway distensibility assessed by computed tomography. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105 (3): 832—8.
42. **Walker P. P., Hadcroft J., Costello R. W.** et al. Lung function changes following methacholine inhalation in COPD. *Respir. Med.* 2009; 103 (4): 535—41.
43. **Howarth P. H., Knox A. J., Amrani Y.** et al. Synthetic responses in airway smooth muscle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 32—50.
44. **De Jongste J. C., Mons H., Block R.** et al. Increased in vitro histamine responses in human small airways smooth muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 549—53.
45. **Jeffery P.** Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 28—38.
46. **Opazo-Saez A. M., Seow C. Y., Pare P. D.** Peripheral airway smooth muscle mechanics in obstructive airways disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 910—7.
47. **Verhoeven G. T., Verbraak A. F., Boerevan der Straat S.** et al. Influence of lung parenchymal destruction on the different indexes of the methacholine dose-response curve in COPD patients. *Chest.* 2000; 117: 984—90.
48. **Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N.** et al. Mutations in the gene encoding for the beta2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993; 8 (3): 334—9.
49. **Koppelman G. H., Meyers D. A., Howard T. D.** et al. Identification of PCDH1 as a Novel Susceptibility Gene for Bronchial Hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (10): 929—35.
50. **Selivanova P. A., Kulikov E. S., Kozina O. V.** et al. Differential expression of the β_2 -adrenoreceptor and M_3 -cholinoreceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 39—43.
51. **Whicker S. D., Armour C. L., Black J. L.** Responsiveness of bronchial smooth muscle from asthmatic patients to relaxant and contractile agonists. *Pulm. Pharmacol.* 1988; 1: 25—31.
52. **Van Koppen C. J., Rodrigues De Miranda J. F., Beld A. J.** et al. Muscarinic receptor sensitivity in airway smooth muscle of patients with obstructive airway disease. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1988; 295: 238—44.
53. **Weir D. C., Bale G. A., Bright P.** et al. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with nonasthmatic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (2): 125—8.
54. **Verhoeven G. T., Hegmans J. P., Mulder P. G.** et al. Effects of fluticasone propionate in COPD patients with bronchial hyperresponsiveness. *Thorax.* 2002; 57: 694—700.
55. **Leuppi J. D., Tandjung R., Anderson S. D.** et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (2): 83—8.
56. **O'Connor B. J., Towse L. J., Barnes P. J.** Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 876—80.
57. **Gosens R., Zaagsma J., Meurs H.** et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7 (1): 73.
58. **Caο R., Dong X. W., Jiang J. X.** et al. M (3) muscarinic receptor antagonist bencycloquidum bromide attenuates allergic airway inflammation, hyperresponsiveness and remodeling in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 655: 83—90.
59. **Черняк Б. А., Трофименко И. Н.** Влияние терапии тиотропиумом на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ. *Пульмонология.* 2012; 2: 46—51.
60. **Beasley R., Pearce N., Crane J., Burgess C.** Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 18—30.
61. **Nelson H. S., Weiss S. T., Bleeker E. R.** et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129: 15—26.
62. **Nino G., Hu A., Grunstein J. S.** et al. Mechanism regulating proasthmatic effects of prolonged homologous β_2 -adrenergic receptor desensitization in airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 297 (4): 746—57.
63. **Lommatzsch M., Lindner Y., Edner A.** et al. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax.* 2009; 64 (9): 763—9.
64. **Read J. R., Boston R. C., Abraham G.** et al. Effect of prolonged administration of clenbuterol on airway reactivity and sweating in horses with inflammatory airway disease. *Am. J. Vet. Res.* 2012; 73 (1): 140—5.
65. **Haney S., Hancox R. J.** Tolerance to bronchodilation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2005; 6 (1): 107.

Поступила 04.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.273.55.015.2:615.243.4].015.4

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И КЛОПИДОГРЕЛЯ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПРИЕМЕ

И. В. Маев¹, А. А. Самсонов¹, В. А. Годило-Годлевский², Д. Н. Андреев¹, Д. Т. Дичева¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России; ²Управление медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД России

В современной клинической практике большое внимание уделяют профилю взаимодействия лекарственных препаратов, и ингибиторы протонной помпы (ИПП) не являются исключением. Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми и кислотозависимыми заболеваниями привела к необходимости широкого применения антиагрегантной и антисекреторной терапии. Антиагрегантная терапия представлена довольно большим спектром препаратов, однако самыми широко применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель. При этом наиболее перспективным является комбинированная антиагрегантная терапия с использованием средств, имеющих разные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, за счет чего можно добиться синергического антитромбоцитарного эффекта. В рамках комбинированной антитромбоцитарной терапии наиболее изучаемым из вариантов является комбинация АСК с клопидогрелем, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТ). В соответствии с действующим консенсусом для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании ДАТ рекомендован прием ИПП, однако в исследованиях последних лет нередко упоминается, что одновременное использование ИПП и клопидогреля способствует в перспективе

повышению риска возникновения тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарогенная смерть. В связи с этим представляется актуальной выработка подходов дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогреля. Представлен подробный обзор литературы по обозначенной выше проблематике, приведены результаты исследований по изучению влияния ИПП на клинические исходы у пациентов, принимающих клопидогрель.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, клопидогрель, лекарственное взаимодействие, кислотозависимые заболевания

DRUG INTERACTION OF PROTON PUMP INHIBITORS AND CLOPIDOGREL TAKEN TOGETHER

I.V. Maev, A.A. Samsonov, V.A. Godilo-Godlevsky, D.N. Andreev, D.T. Dicheva

A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological University

Current clinical practice lays special emphasis on drug interactions. High rates of cardiovascular morbidity and acid-dependent diseases dictates the necessity of antiaggregation and antisecretory therapy. The former uses a variety of medicines with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel being the most popular ones. Therapy using 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 variant of antiplatelet therapy is a combination of ASA and clopidogrel usually referred to as double antiplatelet therapy (DAP). Current consensus recommends intake of proton pump inhibitors (PPI) during DAP to reduce the risk of gastrointestinal complications. However, recent studies showed that this approach is fraught with severe cardiovascular disorders, such as myocardial infarction, stroke, unstable angina, necessity of repeat coronary interventions, and coronary death. Hence, the importance of differential application of PPI in patients treated with ASA and clopidogrel. A comprehensive review of this problem is presented along with results of investigations of PPI action on clinical outcome of clopidogrel therapy.

Key words: proton pump inhibitors, clopidogrel, drug interactions, acid-dependent disease

Широкое распространение сердечно-сосудистой патологии и кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) вызвало в начале XXI века столь же широкое применение в клинической практике антиагрегантной и антисекреторной терапии. В связи с имеющимися данными о возможных нежелательных межлекарственных взаимодействиях этот факт заставляет задуматься о более рациональном использовании лекарственных средств.

На сегодняшний день антиагрегантная терапия представлена довольно большим спектром препаратов, однако самыми широко применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель [1—3]. При этом наиболее перспективной является комбинированная антиагрегантная терапия с использованием средств, имеющих различные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, за счет чего можно добиться синергического антитромбоцитарного эффекта [1, 3, 4].

В рамках комбинированной антитромбоцитарной терапии наиболее изучаемым из вариантов является комбинация АСК с клопидогрелем, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТ) [1, 2, 5, 6].

Фармакологические преимущества ДАТ заключаются в ингибировании сразу двух важнейших физиологических путей индукции агрегации тромбоцитов: тромбоксан- A_2 -зависимого и аденозиндифосфатзависимого [1, 2, 3, 7, 8]. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу, нарушая синтез циклических эндопероксидов, которые являются субстратом для образования тромбоксана A_2 — важнейшего эндогенного индуктора агрегации тромбоцитов [2, 4, 8]. Клопидогрель является селективным антагонистом пуриновых $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, специфическим лигандом для которых является АДФ — другой значимый индуктор агрегации. Блокировка пуриновых $P2Y_{12}$ -рецепторов приводит к инактивации стимулирующего воздействия АДФ на тромбоциты, предотвращая тем самым АДФ-зависимый путь инициации агрегации [1—3, 5, 7, 8]. Описанные выше механизмы антиагрегантного действия АСК и клопидогреля представлены на рис. 1.

Преимущества ДАТ перед монотерапией АСК были продемонстрированы в ряде масштабных клинических исследований, таких как CURE (1999—2001), CREDO (2000—2002), CHARISMA (2002—2005), CLARITY-TIMI 28 (2003—2004), COMMIT/CCS-2 (1999—2005) [5,

9—12]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях группы пациентов и первичные конечные точки имели гетерогенный характер (табл. 1). При анализе полученных результатов обращал на себя внимание тот факт, что у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском ДАТ была достоверно более эффективна, чем монотерапия АСК, в предупреждении тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) и смерти [5, 6, 9—12].

Результаты названных выше клинических исследований нашли свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC), Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (АНА). В соответствии с современными стандартами ДАТ является приоритетной антиагрегантной терапией у пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда — ИМ с подъемом сегмента ST , ИМ без подъема сегмента ST , нестабильная стенокардия) и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). При этом длительность такой терапии должна составлять около 1 года [1, 5, 13—15].

Вместе с тем применение ДАТ нередко бывает ассоциировано с побочными явлениями, в частности с развитием обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов гастропатии, осложненной в ряде случаев желудочно-кишечным кровотечением. В соответствии с действующим консенсусом основных американских кардиологических и гастроэнтерологических ассоциаций (ACC/ACG/АНА) от 2008 г. для уменьшения рисков желудочно-кишечных осложнений при использовании ДАТ рекомендован прием ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эти же рекомендации распространяются на пациентов, принимающих клопидогрель и имеющих множественные факторы риска, такие как желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, возраст более 60 лет, параллельный прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. [16]. Стоит отметить, что такая тактика превентивной гастропротекции часто используется в клинической практике и в странах Европы, в том числе в Российской Федерации.

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

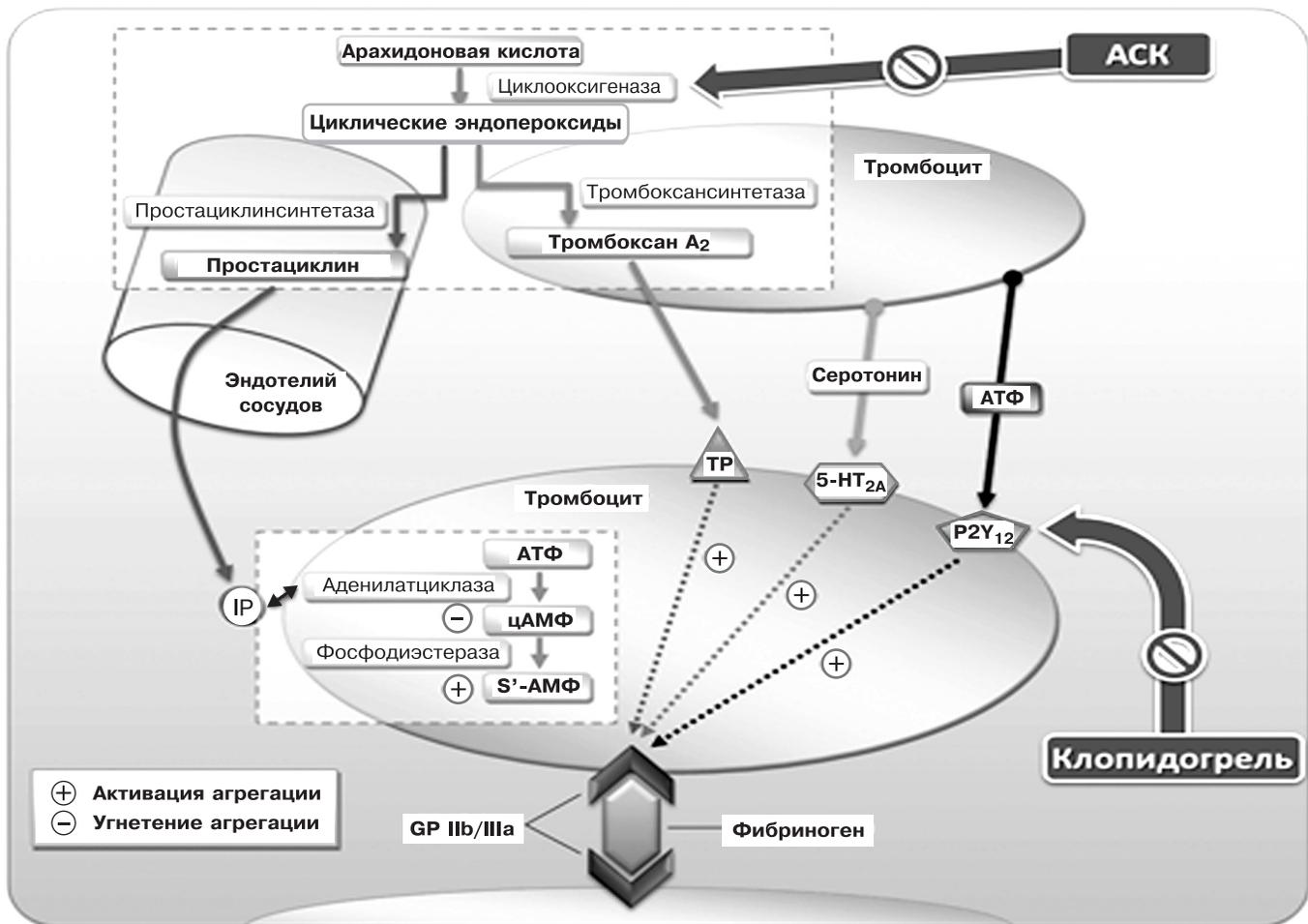


Рис. 1. Механизмы антиагрегантного действия АСК и клопидогреля. GP IIb/IIIa — блокаторы гликопротеиновых рецепторов.

КЗЗ [8, 17—19]. 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 формирования тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых

Таблица 1. Результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению ДАТ с монотерапией АСК [5]

Исследование	Число пациентов	Особенности группы	Первичная конечная точка	Частота развития первичной конечной точки в группе, %:		Отношение рисков — ОР (95% доверительный интервал — ДИ)
				ДАТ	АСК	
CURE	12 562	Нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	9,3	11,4	0,80 (0,72—0,90)
CREDO	2116	Запланированное ЧКВ	Смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	8,4	11,5	0,77 (0,56—0,96)
CHARISMA	15 603	Наличие сердечно-сосудистого заболевания или факторов риска	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (28 мес)	6,8	7,3	0,93 (0,83—1,05)
CLARITY-TIMI 28	3491	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или окклюзия инфарктсвязанной артерии (8 сут)	14,9	21,7	0,64 (0,53—0,76)
COMMIT/CCS-2	45 852	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или инсульт (28 сут)	9,2	10,1	0,91 (0,86—0,97)

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

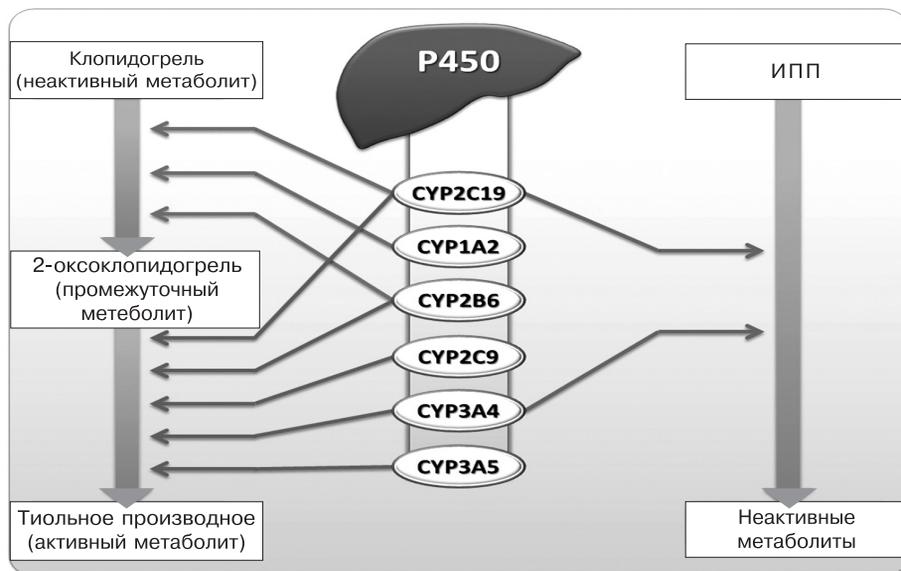


Рис. 2. Основные пути печеночного метаболизма клопидогреля и ИПП [1, 2, 4, 8, 17, 23—25].

событий, к которым относятся ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронар-

Как и клопидогрель, ИПП являются пролекарствами, однако их биотрансформация в активный метаболит —

ных вмешательств и коронарогенная смерть [20—22]. Ключом к пониманию феномена такого межлекарственного взаимодействия указанных 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 [1, 2, 4, 8, 23, 24]. При этом главенствующее место в метаболизме клопидогреля занимает изоформа CYP2C19, которая участвует в трансформации препарата как в его промежуточный (2-оксиклопидогрель), так и в активный (тиольное производное) метаболит [2, 23]. Следует отметить, что эта же изоформа цитохрома P450 играет ключевую роль и в метаболизме ИПП.

Таблица 2. Результаты исследований по изучению влияния ИПП на клинические исходы у пациентов, принимающих клопидогрель

Источник литературы	Дизайн исследования	Число пациентов	Группа обследованных	Конечная точка	ОР (95% ДИ)
D. Juurlink и соавт. [20]	Случай—контроль внутри когорты	Случай: 734 (ИПП: 194) Контроль: 2,057 (ИПП: 424)	Старше 65 лет; после ИМ	Смерть, ИМ	1,27 (1,03—1,57)
P. Ho и соавт. [28]	Ретроспективное когортное	ИПП: 5,244 Без ИПП: 2,961	После ИМ; ОКС	Смерть, ИМ, нестабильная стенокардия	1,25 (1,11—1,41)
E. Stanek и соавт. [29]	Ретроспективное когортное	ИПП: 6,828 Без ИПП: 9,862	После стентирования	ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, ТИА, ЧКВ, сердечно-сосудистая смерть	1,51 (1,39—1,64)
T. Simon и соавт. [30]	Когортное	ИПП: 1,606 Без ИПП: 602	ИМ	ИМ, инсульт, смерть	Одномерный анализ: 0,92 (0,73—1,16); многовариантный анализ: не установлено значимого влияния ИПП
J. Collet и соавт. [31]	Когортное	ИПП: 83 Без ИПП: 176	Моложе 45 лет; ИМ	ИМ, коронарная смерть, экстренное ЧКВ	Многовариантный анализ: не установлено значимого влияния ИПП
J. Ramirez и соавт. [32]	Ретроспективное когортное	ИПП: 397 Без ИПП: 138	ЧКВ	ИМ, смерть, АКШ или повторное ЧКВ (1 год)	ИМ/смерть (ИПП против без ИПП): 6,7% против 9,6%; $p = 0,32$ АКШ/повторное ЧКВ: 15,8% против 14,2%; $p = 0,65$
M. O'Donoghue и соавт. [27]	Ретроспективное когортное в рамках РКИ	ИПП: 2,257 Без ИПП: 4,538	ОКС + ЧКВ	ИМ, инсульт, коронарная смерть	0,94 (0,80—1,11)
W. Ray и соавт. [33]	Ретроспективное когортное	ИПП: 7,593 Без ИПП: 13,003	ИМ, ЧКВ, АКШ, нестабильная стенокардия	ИМ, инсульт, коронарная смерть	0,99 (0,82—1,19)
D. Bhatt и соавт. [34]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	ИПП: 1,801 Плацебо: 1,826	ОКС; коронарное стентирование	ИМ, инсульт, АКШ, ЧКВ, коронарная смерть	1,02 (0,70—1,51)

Таблица 3. Основные фармакологические характеристики актуальных ИПП [2, 4, 7, 8, 17, 25]

Препарат	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч (время полувыведения препарата)	T_{max} , ч (время достижения максималь- ной концентрации препара- та)	Ингибирование CYP2C19 (<i>in vitro</i>)
Омепразол	40—65	0,5—1,5	1—3,5	++++
Лансопразол	80—85	1,5	1,7	+++++
Пантопразол	77	1—1,9	2,5—4	+
Рабепразол	52	1—2	2—5	++
Эзомепразол	64—89	1,2—1,5	1,6	+++

сульфенамид — происходит не в печени, а неэнзиматическим путем в кислой среде ($pH \leq 1$) в канальцах париетальных клеток [2, 8, 17—19]. Сульфенамид ковалентно с помощью дисульфидных связей связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H^+/K^+ -АТФазы и угнетению секреции НСІ. Роль изоформы CYP2C19 в метаболизме ИПП в отличие от клопидогреля сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты — инактивации [8, 17, 25]. Соответственно ИПП могут конкурентно ингибировать CYP2C19, снижая тем самым метаболизм других лекарств, задействованный указанной изоформой, в том числе и клопидогреля [2, 25].

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 на настоящий момент главной гипотезой межлекарственного взаимодействия ИПП и клопидогреля. Этот феномен приводит к уменьшению биотрансформации клопидогреля в его активный метаболит, к супрессии его антитромбоцитарного эффекта [21, 22, 26]. Существует также предположение, что у пациентов, принимающих ИПП, уменьшается абсорбция клопидогреля за счет более высокого интрагастрального pH, однако этот вопрос в рамках межлекарственного взаимодействия указанных препаратов остается дискуссионным [27].

Сегодня межлекарственное взаимодействие ИПП и клопидогреля является предметом многих клинических исследований, результаты которых имеют противоречивый характер (табл. 2) [20—22, 27].

В трех крупных observationalных 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, 28, 29]. Вместе с тем в пяти исследованиях похожего дизайна не продемонстрировано значительное увеличение рисков возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, принимающих ИПП и клопидогрель [27, 30—33].

К текущему моменту существует только одно проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в рамках которого целенаправленно исследовали влияние ИПП на возникновение сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих клопидогрель. В указанном исследовании пациенты, получающие ДАТ, были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала омепразол, а другая — плацебо. К сожалению, это исследование было прекращено досрочно, до достижения назначенных параметров длительности и достижения 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; $p = 0,96$). При этом указанное исследование продемонстрировало статистически значимое снижение частоты неблагоприятных желудочно-кишечных событий (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18—0,63; $p < 0,001$) [34].

Еще одно недавнее ретроспективное когортное исследование также не продемонстрировало существенного риска возникновения развития серьезных сердечно-сосудистых событий, связанных с использованием ИПП и клопидогреля. В этом исследовании также 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) [33].

Противоречивые результаты указанных выше исследований показывают, что, возможно, более высокий риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть ассоциирован не только с профилем фармакологического взаимодействия ИПП и клопидогреля, но и с рядом других факторов [21, 22].

Как известно, у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP2C19, ИПП можно расположить в следующем порядке (по убыванию): лансопразол, омепразол, эзомепразол, рабепразол, пантопразол (табл. 3) [25]. Тем не менее необходимо учитывать, что данные, полученные *in vitro*, могут не соответствовать таковым *in vivo*.

Даже несмотря на отсутствие достоверных данных о значимости межлекарственного взаимодействия ИПП и клопидогреля, в клинической практике необходимо

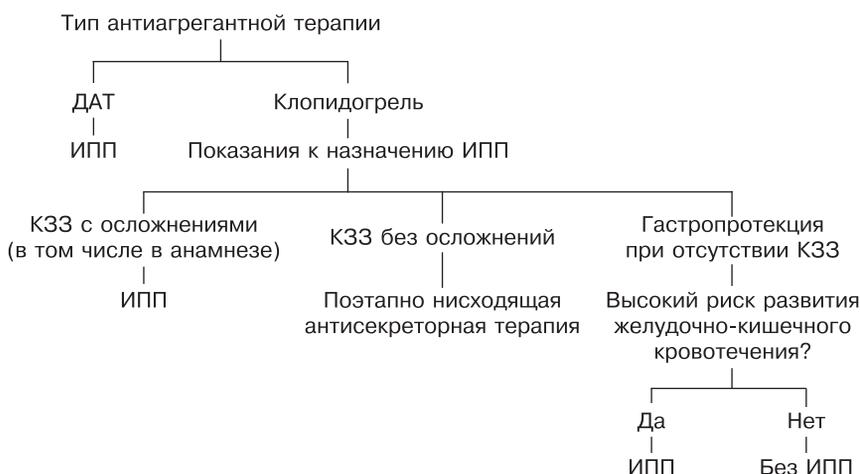


Рис. 3. Возможный алгоритм применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогреля [21 с изм.]

Таблица 4. *Некоторые особенности представителей класса селективных антагонистов пуриновых P2Y₁₂-рецепторов [1, 2, 8, 23, 24, 37, 38]*

Препарат	Производное	Биотрансформация в активный метаболит	Зависимость метаболизма от CYP2C19
Клопидогрель	Тиенопириндин	Есть	Высокая
Прасургрель	Тиенопириндин	Есть	Низкая
Тикагрелор	Циклопентилтриазолопиримидин	Отсутствует	Отсутствует

учитывать риск потенциального взаимодействия. Индивидуализация подхода к каждому конкретному пациенту должна учитывать обоснованность назначения ДАТ, наличие сопутствующих КЗЗ и характер их течения, а также потенциальные риски развития желудочно-кишечных кровотечений [21, 22].

В первую очередь необходимо оценить обоснованность назначения ДАТ. Если ДАТ требуется, то оправдано применение ИПП с гастропротективной целью, так как риск развития желудочно-кишечных кровотечений в этом случае довольно высок. Вместе с тем в каждом конкретном случае при одновременном назначении ДАТ и ИПП следует оценивать отношение рисков формирования кровотечений и возникновения ишемических событий [16, 21].

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 постепенно снижать дозу ИПП, обеспечивая при этом адекватный контроль симптоматики заболевания с дальнейшей перспективой перехода на антациды или ИПП «по требованию» [21, 35].

Назначение ИПП только с гастропротективной целью требует стратификации рисков развития желудочно-кишечного кровотечения у конкретного пациента [16]. Для пациентов с высоким риском развития желудочно-

кишечных кровотечений в перспективе, например при одновременном приеме антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов, терапия ИПП является оправданной [21, 36].

Алгоритм дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогреля, представлен на рис. 3.

С учетом того что период полувыведения препарата из плазмы крови у ИПП и клопидогреля довольно низкий и применяются они в большинстве случаев 1 раз в сутки, целесообразно разделить их суточного применения с интервалом 12—15 ч [22]. Это должно снизить или полностью устранить конкурентное ингибирование CYP2C19, например ИПП можно принимать утром перед завтраком, а клопидогрель — ближе к ночи [21, 22, 36].

Современная фармакология, как и вся медицинская наука, не стоит на месте, и постепенно в клиническую практику внедряются новые представители антиагрегантной терапии. В частности, новое поколение селективных антагонистов пуриновых P2Y₁₂-рецепторов представлено такими препаратами, как прасургрель и тикагрелор (табл. 4). Прасургрель, как и клопидогрель, является пролекарством и требует своей печеночной биотрансформации в активный метаболит, однако его метаболизм менее зависим от изоформы CYP2C19 [1, 2, 8, 37]. Тикагрелор является первым прямым антагонистом пуриновых P2Y₁₂-рецепторов, а следовательно, не требует превращения в активный метаболит. Процессы метаболизма этого препарата не зависят от изоформы CYP2C19 [1, 2, 37, 38].

Резюмируя приведенные выше данные, следует отметить, что вопрос о наличии нежелательного лекарственного взаимодействия между клопидогрелем и ИПП остается открытым. Во многом это детерминировано малым количеством рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в этой области и, следовательно, недостаточной доказательной базой. В этой связи общие рекомендации практикующему врачу должны заключаться в использовании алгоритма дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогреля, с учетом наличия сопутствующих КЗЗ, характера их течения и потенциальных факторов риска развития желудочно-кишечных кровотечений. В дальнейшей перспективе новые представители класса антагонистов пуриновых P2Y₁₂-рецепторов постепенно интегрирующиеся в клиническую практику, должны полностью решить этот вопрос.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Московский государственный стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, чл.-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой.

Самсонов Алексей Андреевич — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Управление медицинского Департамента по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД России

Андреев Дмитрий Николаевич — клинический ординатор кафедры; e-mail: dnमित8@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Годило-Годлевский Виктор Анатольевич — д-р мед. наук, зам. начальника; доц. каф. факультетской терапии с курсом пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО ГКА им. Маймонида

ЛИТЕРАТУРА

1. **Fintel Dan J.** Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2012; 8: 77—89.

2. **Goodman L. S., Gilman A., Brunton L. L., Lazo J. S., Parker K. L.** Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: Chapters: 27, 30, 45.
3. **Никонов В. В., Киношенко Е. И.** Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме.

- В кн.: Никонов В. В., Феськов А. Э., Федак Б. С., ред. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Донецк: ИД «Заславский»; 2007; 2: 216—36.
4. **Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J.** Basic and clinical pharmacology, 11ed. New-York: McGraw-Hill Medical; 2009.
 5. **Eshaghian S., Kaul S., Amin S.** et al. Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (6): 434—41.
 6. **Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K. K.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494—502.
 7. **Харкевич Д. А.** Фармакология: Учебник. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 402—6.
 8. **Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J.** Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.
 9. **Steinhuyl S. R., Berger P. B., Mann J. T. 3rd** et al.; 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. *J.A.M.A.* 2002; 288 (19): 2411—20.
 10. **Sabatine M. S., Cannon C. P., Gibson C. M.** et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (12): 1179—89.
 11. **Chen Z. M., Jiang L. X., Chen Y. P.** et al.; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9497): 1607—21.
 12. **Bhatt D. L., Fox K. A., Hacke W.** et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (16): 1706—17.
 13. **King III S. B., Smith Jr. S. C., Hirshfeld Jr. J. W.** et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2008; 117: 261—95.
 14. **Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W.** et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 117: 296—329.
 15. **Anderson J. L., Adams C. D., Antman E. M.** et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 116 (7): e148—304.
 16. **Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S., Antman E. M., Chan F. K., Furberg C. D.** et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008; 118: 1894—909.
 17. **Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., ред.** Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
 18. **Пасечников В. Д.** Локализация, структура и функция париетальных клеток. Регуляция кислотообразования. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы. М.; 2009.
 19. **Лапина Т. Л.** Фармакологические основы антисекреторной терапии. *Русский медицинский журнал.* 2005; 1: 23—7.
 20. **Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T., Szmítko P. E., Austin P. C., Tu J. V.** et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can. Med. Assoc. J.* 2009; 180: 713—8.
 21. **Madanick R. D.** Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin. J. Med.* 2011; 78: 39—49.
 22. **Laine L., Hennekens C.** Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 34—41.
 23. **Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T.** et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38 (1): 92—9.
 24. **Hagihara K., Nishiya Y., Kurihara A.** et al. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008; 23: 412—20.
 25. **Li X. Q., Andersson T. B., Ahlstrom M.** et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab. Disp.* 2004; 32: 821—7.
 26. **Gilard M., Arnaud B., Cornily J. C.** et al. 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.
 27. **O'Donoghue M. L., Braunwald E., Antman E. M., Murphy S. A., Bates E. R., Rozenman Y.** et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009; 374: 989—97.
 28. **Ho P. M., Maddox T. M., Wang L.** et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J.A.M.A.* 2009; 301: 937—44.
 29. **Stanek E. J., Aubert R. E., Flockhart D. A.** et al. 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. Program and abstracts of the 32nd Annual SCAI scientific sessions May 6, 2009. Las Vegas, Nevada 2009: 107—15.
 30. **Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M.** et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 363—75.
 31. **Collet J. P., Hulot J. S., Pena A.** et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet.* 2009; 373: 309—17.
 32. **Ramirez J. F., Selzer F., Chakaprani R.** et al. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (Suppl. 1): A27.
 33. **Ray W. A., Murray K. T., Griffin M. R.** et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 337—45.
 34. **Bhatt D. L., Cryer B., Contant C. F.** et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909—17.
 35. **Inadomi J. M., McIntyre L., Bernard L., Fendrick A. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1940—4.
 36. **Mistry S. D., Trivedi H. R., Parmar D. M., Dalvi P. S., Jiyo Ch.** Impact of proton pump inhibitors on efficacy of clopidogrel: Review of evidence. *Indian. J. Pharmacol.* 2011; 43 (2): 183—6.
 37. **Paikin J. S., Eikelboom J. W., Cairns J. A., Hirsh J.** New anti-thrombotic agents—insights from clinical trials. *Nature Rev. Cardiol.* 2010; 7 (9): 498—509.
 38. **Belavic J. M.** Ticagrelor: A new option for ACS. *Nurse Pract.* 2012; 37 (3): 9—11.

Поступила 01.06.13