

Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Київ

# Проблема выбора ингибитора протонной помпы при проведении антитромбоцитарной терапии

**В соответствии с действующими рекомендациями международных и национальных кардиологических обществ пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показано назначение антитромбоцитарной терапии (АТТ). Однако проведение АТТ сопровождается высоким риском развития кровотечений, среди которых преобладают желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК).**

В конце 2008 г. Американская ассоциация сердца (АНА), Американская коллегия кардиологов (АСС) и Американская коллегия гастроэнтерологов (АСГ) опубликовали Консенсус по снижению гастроинтестинального риска АТТ и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Согласно этому документу пациентам, которым проводится АТТ, при наличии высокого гастроинтестинального риска рекомендуется назначать ингибитор протонной помпы (ИПП) с целью гастропротекции. Однако в последующие несколько лет в ходе клинических исследований были получены данные, подвергшие сомнению правильность этого положения: в ретроспективном анализе было показано в 3-кратное повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) у больных, одновременно получавших клопидогрель и ИПП.

## Между Сциллой и Харибдой

Первые сомнения о целесообразности комбинации АТТ и ИПП зародились после публикации в 2008 г. результатов проспективного рандомизированного плацебо контролируемого двойного слепого исследования OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin). В этой работе антитромбоцитарную активность клопидогреля оценивали путем определения индекса реакционной способности тромбоцитов (ИРСТ). Значения ИРСТ около 50% свидетельствовали об адекватном ответе на терапию клопидогрелем. Дизайн исследования OCLA предполагал дополнительное назначение 20 мг омепразола или плацебо в течение 7 дней пациентам, перенесшим ЧКВ и принимающим 75 мг аспирина и 75 мг клопидогреля. ИРСТ рассчитывали на 1-й и 7-й день приема омепразола. Как в группе омепразола, так и в группе плацебо среднее значение ИРСТ в 1-й день составило 80%. К 7-му дню терапии ИРСТ был достоверно выше в группе омепразола по сравнению с группой плацебо (51,4 и 39,8% соответственно;  $p < 0,0001$ ), что свидетельствовало о значительном уменьшении эффективности клопидогреля.

Подобные результаты были отмечены в ретроспективном когортном исследовании Clopidogrel Medco Outcomes Study, в котором приняли участие около 15 тыс. пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших клопидогрель на протяжении 1 года. Одна группа больных получала комбинацию клопидогрель + ИПП ( $n=4521$ ), вторая ( $n=9862$ ) – монотерапию клопидогрелем. Частота значимых коронарных событий была выше в группе пациентов, дополнительно принимавших ИПП, по сравнению с группой монотерапии клопидогрелем (относительный риск (ОР) 1,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62-1,97). Повышение кардиоваскулярного риска авторы объяснили именно дополнительным применением ИПП в качестве гастропротектора.

Ретроспективный анализ крупномасштабного исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) был посвящен

изучению влияния ИПП на достижение конечных кардиоваскулярных точек на 28-й день (смерть/ИМ) и 1-й год (смерть/ИМ/инсульт) при проведении двойной АТТ с применением клопидогреля и аспирина. Прием ИПП ассоциировался с большей частотой достижения конечных точек к 28-му дню терапии у пациентов группы клопидогреля по сравнению с группой плацебо, однако эта разница не была статистически достоверной. Прием ИПП был ассоциирован с достижением конечных точек на 28-й день (ОР 1,6; 95% ДИ 1,08-2,5;  $p=0,022$ ) и 1-й год (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1-2,1;  $p=0,012$ ). Таким образом, в исследованиях Medco и CREDO был отмечен высокий профиль кардиоваскулярного риска у больных, которые на фоне АТТ принимали ИПП.

Публикация результатов исследований Medco и CREDO была подобна грому среди ясного неба. Кардиологи и гастроэнтерологи пребывали в замешательстве: попытка уберечь пациента от развития серьезного, угрожающего жизни осложнения двойной АТТ – ЖКК – с помощью дополнительного назначения ИПП привела к ухудшению прогноза основного заболевания. Как поступить при ведении больных: предпочесть гастропротекцию и пренебречь возможным ухудшением прогноза ИБС или выбрать двойную АТТ без назначения ИПП и проигнорировать потенциальный риск развития ЖКК? Некоторые ученые, анализируя опубликованные данные, сравнивали положение врача с ситуацией, в которую попал Одиссей, пытаясь пройти по узкому заливу, охраняемому двумя морскими чудовищами – Сциллой и Харибдой. Однако, несмотря на результаты Medco и CREDO, ни одно из этих исследований не предоставило достаточную доказательную базу данных для внесения изменений в стандарты лечения больных.

Совершенно противоположные результаты были получены при проведении сравнительного анализа исследований PRINCIPLE-TIMI-44 и TRITON-TIMI-38. Этот анализ был направлен на выявление связи между использованием ИПП, количественными характеристиками функции тромбоцитов и клиническими исходами у больных, получавших клопидогрель или прасугрель. Первичной конечной точкой в исследовании PRINCIPLE-TIMI-44 было ингибирование агрегации тромбоцитов через 6 ч; в исследовании TRITON-TIMI-38 – первичная конечная точка была комбинацией и включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. В обоих испытаниях ИПП назначались по усмотрению врача. В исследовании PRINCIPLE-TIMI-44 приняли участие больные, перенесшие ЧКВ ( $n=201$ ), которые были рандомизированы для приема прасугреля ( $n=102$ ) или высокой дозы клопидогреля ( $n=99$ ). Через 6 ч после приема нагрузочной дозы клопидогреля (600 мг) среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов было достоверно ниже ( $p=0,02$ ) у пациентов, принимавших клопидогрель + ИПП (23,2±19,5%), по сравнению с больными, получавшими только

клопидогрель (35,2±20,9%); после приема нагрузочной дозы прасугреля 60 мг эта разница была менее значимой (69,6±13,5% по сравнению с 76,7±12,4%;  $p=0,054$ ). В исследовании TRITON-TIMI-38 13 608 больных с ОКС были рандомизированы для приема прасугреля ( $n=6813$ ) или клопидогреля ( $n=6795$ ), при этом на момент проведения рандомизации 33% пациентов ( $n=4529$ ) принимали ИПП. В результате не было зафиксировано достоверной связи между приемом ИПП и риском достижения первичной конечной точки у пациентов, получавших клопидогрель (ОР 0,94; 95% ДИ 0,80-1,11) или прасугрель (ОР 1,00; 95% ДИ 0,84-1,20). На основании полученных данных авторы анализа

при сроке наблюдения 180 дней (ОР для омепразола 0,34; 95% ДИ 0,18-0,63;  $p < 0,001$ ). Вероятность манифестации открытого ЖКК также была меньше в группе омепразола по сравнению с плацебо (ОР для омепразола 0,13; 95% ДИ 0,03-0,56;  $p=0,001$ ). В исследовании было зарегистрировано 109 случаев достижения кардиоваскулярной первичной конечной точки, вероятность события для группы омепразола составила 4,9% (ОР для омепразола 0,99; 95% ДИ 0,68-1,44;  $p=0,96$ ) и для группы плацебо – 5,7%. Частота развития ИМ, инсульта, кардиоваскулярной смерти, потребности в проведении реваскуляризации достоверно не отличалась между исследуемыми группами (табл.).

**Таблица. Относительный риск неблагоприятных событий через 180 дней с момента рандомизации пациентов (результаты исследования COGENT)**

Событие	Омепразол (n=1876)	Плацебо (n=1885)	ОР (95% ДИ)		Достоверность, p
			омепразол	плацебо	
Гастроинтестинальная конечная точка	13	38	1,1 (0,4-1,8)	2,9 (1,9-3,9)	<0,001
Клиническое ЖКК	1	8	0,1 (0,0-0,3)	0,6 (0,1-1,0)	0,03
Скрытое кровотечение	6	11	0,6 (0,0-1,2)	0,8 (0,3-1,3)	0,21
Гастроинтестинальная боль, обусловленная множественными эрозивными повреждениями ЖКТ	3	8	0,2 (0,0-0,4)	0,7 (0,1-1,3)	0,05
Симптоматическая гастродуоденальная язва	2	6	0,1 (0,0-0,2)	0,2 (0,0-0,5)	0,27
Кардиоваскулярная конечная точка	55	54	4,9 (3,4-6,4)	5,7 (4,0-7,3)	0,98
ИМ	14	15	1,2 (0,5-2,0)	1,5 (0,6-2,4)	0,83
Реваскуляризация	42	45	4,0 (2,6-5,4)	4,6 (3,1-6,1)	0,70
Инсульт	4	2	0,2 (0,0-0,5)	0,3 (0,0-0,7)	0,43
Кардиоваскулярная смерть	5	3	0,4 (0,0-0,7)	0,3 (0,0-0,8)	0,49
Смерть по любой причине	5	5	0,4 (0,0-0,7)	0,5 (0,0-1,1)	1,00

исследований PRINCIPLE-TIMI-44 и TRITON-TIMI-38 пришли к выводу об отсутствии необходимости избегать одновременно использования ИПП у пациентов, принимающих клопидогрель или прасугрель.

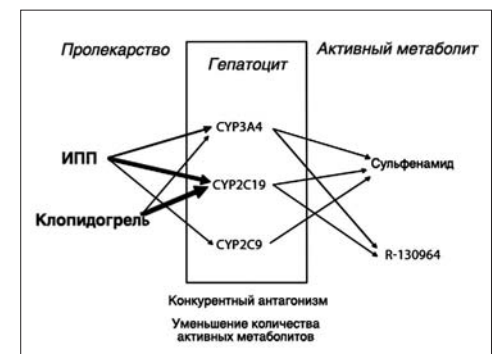
Важные данные о влиянии ИПП на антитромбоцитарную активность клопидогреля были получены при анализе результатов незавершенного (по причинам прекращения финансирования) исследования COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events). Целью этого исследования была оценка безопасности и эффективности комбинации клопидогрель + омепразол в уменьшении частоты развития ЖКК при проведении двойной АТТ. В исследовании приняли участие больные с ОКС, ИМ с элевацией сегмента ST и пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий. Участников рандомизировали для приема препарата CGT-2168, содержавшего 75 мг клопидогреля и 20 мг омепразола, или плацебо. Первичная комбинационная гастроинтестинальная конечная точка включала развитие клинического или скрытого ЖКК, формирование симптоматических гастродуоденальных язв или эрозий, обструкции или перфорации; первичная кардиоваскулярная конечная точка – смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация, инсульт.

При планировании исследования предполагалось включить 5 тыс. пациентов, всего было рандомизировано 3 873 больных, данные 3 761 человека были использованы для проведения статистического анализа (группа плацебо –  $n=1885$ , группа омепразола –  $n=1876$ ). Всего был зарегистрирован 51 случай достижения гастроинтестинальной первичной конечной точки, вероятность развития гастроинтестинального события для группы омепразола составила 1,1%, для группы плацебо – 2,9%

Результаты исследования COGENT показали отсутствие негативного влияния дополнительного назначения ИПП при проведении двойной АТТ на исход основного заболевания. Однако, анализируя данные COGENT и TRITON-TIMI-38, нельзя забывать о том, что COGENT – незавершенное исследование (в нем не достигнуты ни запланированное число пациентов, ни запланированная длительность наблюдения), а TRITON-TIMI-38 – нерандомизированное. По мнению одного из авторов исследования COGENT D.L. Bhatt, результаты данного исследования не исключают клинически значимой разницы в развитии кардиоваскулярных событий на фоне применения ИПП.

## Особенности лекарственных взаимодействий

Феномен возможного взаимодействия между ИПП и клопидогрелем объясняют особенностями метаболизма этих лекарственных средств. Клопидогрель является пролекарством, которое не влияет на активность тромбоцитов. Необратимую блокаду АДФ-рецепторов тромбоцитов



**Рис. 1. Метаболизм ИПП и клопидогреля в печени.** Толщина стрелки, ведущей от пролекарства к названию фермента, отражает вклад отдельных изоферментов CYP в преобразование пролекарств в активные метаболиты (адаптировано по M. Juhasz, 2010)



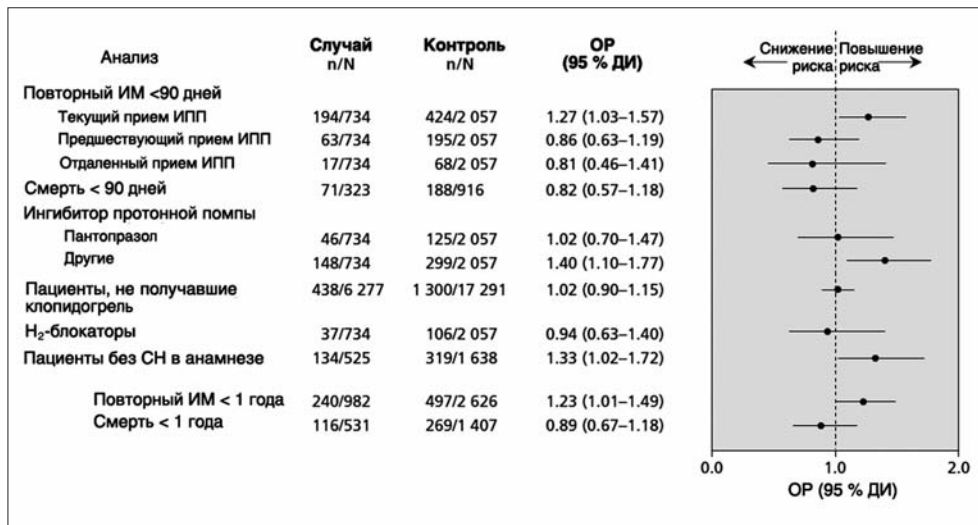


Рис. 2. Связь между проведением кислотосупрессивной терапии и развитием значимых кардиоваскулярных событий (адаптировано по D. Juurlink, CMAJ, 2009)

осуществляет активный метаболит клопидогреля, образование которого возможно после окисления ферментами цитохрома P450 (CYP). Основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрель у здоровых людей, является генотип CYP2C19 (CYP450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19); второстепенный путь метаболизма клопидогреля — взаимодействие с ферментом CYP3A4 (рис. 1).

Все ИПП также являются пролекарствами, из которых в последующих реакциях образуются активные соединения, обеспечивающие терапевтический эффект: сульфенамид вступает в ковалентную связь с SH-группами H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы и необратимо блокирует протонную помпу; восстановление кислотопродукции наблюдается только после синтеза новых протонных помп. Каждый ИПП имеет особенности метаболизма системой CYP. Омепразол метаболизируется посредством ферментов CYP2C19 и CYP3A4, но его аффинность к CYP2C19 почти в 10 раз больше, чем к CYP3A4. Метаболизм лансопразола в равной степени опосредован CYP2C19 и CYP3A4. В метаболизме пантопразола также принимают участие CYP2C19 и CYP3A4, однако пантопразол обладает минимальной аффинностью к этим ферментам, а максимальной — к CYP2C9. Основной путь метаболизма рабепразола — неферментативное восстановление до тиоэфира, при этом реакции окислительного метаболизма, катализируемые CYP2C19 и CYP3A4, играют минимальную роль в процессах биотрансформации этого препарата. Эзомепразол, как и омепразол, метаболизируется преимущественно при участии фермента CYP2C19.

В большинстве случаев лекарственные взаимодействия являются результатом конкурентного ингибирования изофермента CYP. Характер и последствия такого взаимодействия зависят от относительной аффинности обоих ингибиторов к сайту связывания фермента CYP: препарат с более высокой аффинностью связывается с белком, препятствуя тем самым биотрансформации субстрата с меньшей аффинностью. Было высказано предположение, что именно этот механизм лежит в основе взаимодействия между клопидогрелем и ИПП.

#### Конкурентный антагонизм с клопидогрелем — классовый эффект всех ИПП?

Получить ответ на этот вопрос позволили результаты популяционного исследования, проводившегося под руководством D. Juurlink с апреля 2002 по декабрь 2007 года. В него было включено 13 636 постинфарктных больных, получавших клопидогрель. Отличительной особенностью исследования является его дизайн, в котором ключевым моментом было начало терапии ИПП. Пациентов рандомизировали в зависимости от времени начала приема ИПП: отдаленный прием ИПП (терапию ИПП начинали за 91-180 дней до развития ИМ), предшествующий прием ИПП (терапия

за 31-90 дней до диагностики ИМ), текущий прием ИПП (за 30 дней до развития ИМ). Частоту значимых кардиоваскулярных событий определяли на 90-й день наблюдения и через 1 год с момента назначения клопидогреля (рис. 2).

Текущий прием ИПП был связан с повышением вероятности развития повторного ИМ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,03-1,57). Не зафиксировано повышения частоты повторного ИМ в двух других группах (отдаленного и предшествующего приема ИПП). У пациентов, у которых кислотосупрессивная терапия не сопровождалась ингибирующим воздействием на CYP2C19, т. е. принимавших H<sub>2</sub>-блокаторы или пантопразол, частота реинфаркта миокарда также не повышалась (ОР для пантопразола 1,02; 95% ДИ 0,70-1,47), в то время как у больных, принимавших другие ИПП (омепразол, лансопразол, рабепразол), зафиксировано достоверное повышение риска реинфаркта (ОР 1,40; 95% ДИ 1,1-1,77).

Базируясь на результатах проведенного исследования, D. Juurlink и соавт. рекомендуют для профилактики ЖКК у больных, принимающих двойную АТТ (клопидогрель + аспирин), назначать пантопразол.

Существенным недостатком исследования является отсутствие детального анализа в группах приема других ИПП (отдельно для омепразола, лансопразола, рабепразола). Кроме того, авторы не объясняют, почему ни одному пациенту не был назначен эзомепразол.

Исследование, проведенное под руководством J. Siller-Matula, было посвящено сравнению *ex vivo* влияния пантопразола и эзомепразола на антитромбоцитарную активность клопидогреля. В ходе исследования определяли ИРСТ. Полученные результаты, как и в работе D. Juurlink, свидетельствовали об отсутствии влияния пантопразола на антитромбоцитарную активность клопидогреля. Кроме того, в условиях *ex vivo* эзомепразол значимо угнетал активность клопидогреля, что, вероятно, можно объяснить превалированием неферментативного пути метаболизма препарата.

Результаты еще одного наблюдательного исследования продемонстрировали отсутствие негативного влияния пантопразола и эзомепразола на показатели агрегации тромбоцитов. В этом исследовании 268 пациентов (26,8%) из 1 тыс. больных, находившихся на поддерживающей терапии клопидогрелем перед контрольной коронарной ангиографией, принимали ИПП (пантопразол, n=162; омепразол, n=64; эзомепразол, n=42). У больных, получавших омепразол, было зафиксировано достоверное (p=0,001) повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, по сравнению с участниками, не получавшими ИПП. В отличие от омепразола, применение двух других ИПП не влияло на показатели агрегации тромбоцитов.

Однако исследования J. Siller-Matula и D. Sibbing не были ни широкомасштабными,

ни плацебо контролируемыми, поэтому данные, полученные в этих испытаниях, не рассматриваются в качестве результатов, которые можно было бы экстраполировать на общую популяцию.

#### Точка зрения FDA и EMA

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) незамедлительно отреагировали на публикацию результатов исследований CREDO, COGENT и TRITON-TIMI-38. До появления данных новых широкомасштабных испытаний эксперты FDA рекомендуют клиницистам придерживаться ряда рекомендаций.

- Следует избегать одновременного назначения омепразола и клопидогреля, поскольку омепразол способен снижать уровень активного метаболита клопидогреля и, следовательно, уменьшать его антитромбоцитарную активность. У пациентов с высоким риском развития ИМ или инсульта, получающих клопидогрель для уменьшения тромбообразования, одновременный прием омепразола, вероятно, не позволит достичь адекватного противосвертывающего эффекта.

- Увеличение интервала между приемом клопидогреля и омепразола не уменьшает риск лекарственных взаимодействий между этими препаратами.

- С целью предупреждения лекарственного взаимодействия следует избегать назначения с клопидогрелем таких фармакологических средств: эзомепразола, циметидина, флуконазола, кетоконазола, флуоксетина, флувоксамина, тиклопидина.

- В настоящее время FDA не располагает убедительной информацией о лекарственном взаимодействии между клопидогрелем и другими ИПП (кроме омепразола и эзомепразола), чтобы разработать специфические рекомендации по их совместному применению.

- Нет доказательств того, что другие группы кислотосупрессивных препаратов могут влиять на антитромбоцитарную активность клопидогреля, это положение справедливо в отношении H<sub>2</sub>-блокаторов (ранитидина, фамотидина, низатидина).

- Следует тщательно собирать анамнез в отношении приема пациентом безрецептурных форм омепразола и циметидина.

В публичном заявлении EMA указано: «Комитет по использованию лекарственных средств у человека и Рабочая группа по фармаконадзору рекомендуют включить в инструкции всех лекарственных средств, содержащих клопидогрель, информацию о нежелательности его одновременного применения с ИПП за исключением случаев абсолютной необходимости». К сожалению, в заявлении EMA не расшифровывается понятие «абсолютная необходимость» назначения комбинации ИПП и клопидогреля. В отличие от FDA EMA не называет торговых названий препаратов с доказанным фактом лекарственного взаимодействия с клопидогрелем. Ни FDA, ни EMA не указывают, какой именно препарат из группы ИПП желательно использовать при проведении двойной АТТ.

#### Обновленное руководство ACCF/ACG/ANA

8 ноября 2010 г. было опубликовано обновленное руководство ACCF/ACG/ANA относительно одновременного назначения ИПП и тиенопиридинов. Ниже приведены основные рекомендации этого документа.

- Клопидогрель уменьшает риск развития серьезных кардиоваскулярных событий по сравнению с аспирином или плацебо.

- Двойная АТТ (клопидогрель + аспирин) по сравнению с монотерапией аспирином уменьшает вероятность развития серьезных кардиоваскулярных событий у больных ИБС, снижает частоту тромбозов коронарных стентов. Тем не менее двойная АТТ не может быть рекомендована

пациентам, перенесшим ишемический инсульт, в связи с высоким риском развития кровотечения.

- Монотерапия клопидогрелем, аспирином или их комбинированное применение ассоциируются с высоким риском ЖКК.

- Наиболее высокий риск ЖКК при приеме АТТ имеют пациенты, ранее перенесшие эпизод гастроинтестинального кровотечения. Факторами риска развития ЖКК являются пожилой возраст, одновременный прием антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП (включая аспирин), инфицированность *H. pylori*. Риск ЖКК возрастает при наличии нескольких факторов риска.

- ИПП H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов снижают вероятность развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ по сравнению с отсутствием гастропротекторной терапии. ИПП более эффективны в профилактике ЖКК по сравнению с H<sub>2</sub>-блокаторами.

- Назначение ИПП с целью уменьшения вероятности ЖКК показано пациентам, ранее перенесшим эпизод гастроинтестинального кровотечения. Пациентам с несколькими факторами риска развития ЖКК, нуждающимся в проведении АТТ, также показан прием ИПП.

- Рутинное назначение ИПП или H<sub>2</sub>-блокаторов не рекомендуется пациентам с низким риском развития ЖКК в связи с гораздо меньшей потенциальной пользой от профилактического приема этих препаратов.

- Решение о необходимости одновременного приема ИПП и тиенопиридинов должно основываться на оценке возможного риска и потенциальной пользы профилактики как кардиоваскулярных, так и гастроинтестинальных осложнений.

- Данные фармакокинетических и фармакодинамических исследований, в которых определяли агрегацию тромбоцитов и суррогатные конечные точки, свидетельствуют, что при одновременном применении клопидогреля и ИПП наблюдается снижение антитромбоцитарной активности клопидогреля. Существуют доказательства лекарственного взаимодействия между омепразолом и клопидогрелем.

- Данные обсервационных и рандомизированных контролируемых исследований в отношении развития серьезных кардиоваскулярных событий на фоне одновременного приема ИПП и тиенопиридинов весьма противоречивы. Необходимо исключить клинически значимые лекарственные взаимодействия, особенно в подгруппах препаратов, имеющих сходные пути метаболизма с клопидогрелем.

- Роль фармакогеномного исследования или определения функции тромбоцитов перед назначением тиенопиридинов и ИПП остается пока неясной.

#### Выводы

При проведении двойной АТТ пациентам с высоким риском развития ЖКК показано назначение ИПП. В соответствии с имеющимися данными доказательной медицины, препаратом выбора может являться пантопразол. Больным с низким риском развития ЖКК (отсутствие в анамнезе данных об эрозивно-язвенном поражении ЖКТ, возраст <60 лет, отсутствие одновременного приема кортикостероидов, НПВП) для гастропротекции могут быть назначены другие группы лекарственных средств — H<sub>2</sub>-блокаторы (за исключением циметидина) — либо рассмотрен вопрос об отказе от проведения гастропротекторной терапии.

Появление новых результатов проспективных рандомизированных многоцентровых исследований с высоким уровнем доказательности может существенно повлиять на выбор ИПП у пациентов, получающих АТТ.