

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного університету ім. Данила Галицького

Сучасні проблеми безпеки антитромбоцитарної терапії у хворих високого кардіоваскулярного ризику

Морфологічною і патогенетичною основою розвитку переважної більшості кардіоваскулярних ускладнень, які є основними причинами смерті та інвалідизації населення в економічно розвинених країнах світу, є атеротромбоз. Він включає два взаємопов'язані процеси: атеросклероз із формуванням атеросклеротичної бляшки й утворення на її пошкодженій поверхні тромбів (від дрібних пристінкових до повністю обтуруючих просвіт артерій). Обидва процеси відбуваються одночасно, взаємно прискорюють і посилюють один одного. Утворення тромбів є не лише головним механізмом виникнення гострих ішемічних епізодів, а й підґрунтям для розвитку і прогресування атеросклерозу. Доведено, що активовані тромбоцити здатні виділяти потужні ростові чинники, які стимулюють процеси проліферації і гіпертрофії в артеріальній стінці, збільшують кількість та об'єм атеросклеротичних бляшок, зумовлюючи посилення хронічної ішемії в басейнах коронарних, церебральних і периферичних судин. Тому до комплексу фармакотерапії, спрямованої на зниження високого ризику атеротромботичних ускладнень, як обов'язковий компонент входять лікарські засоби (ЛЗ) з групи антиагрегантів.

Місце антитромбоцитарної терапії у лікуванні хворих високого серцево-судинного ризику

За даними великих багаточисельних досліджень, антитромбоцитарні препарати здатні істотно зменшувати смертність і збільшувати тривалість життя хворих, знижувати частоту розвитку гострих судинних подій і швидкість прогресування хронічних проявів атеросклерозу. Метааналіз Antiplatelet Trialists' Collaboration (2002), який об'єднав результати 287 рандомізованих клінічних випробувань за участю 212 тис. осіб, підтвердив ефективність зазначених ЛЗ у зниженні загального ризику судинних подій на 22% у широкого кола пацієнтів: з постінфарктним кардіосклерозом – на 25%, гострим інфарктом міокарда (ІМ) – на 30%, інсультами і транзиторними ішемічними атаками в анамнезі – на 22% тощо. Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями антитромбоцитарна терапія з використанням насамперед ацетилсаліцилової кислоти (АСК) показана на невизначено тривалій термін з метою вторинної профілактики атеротромботичних ускладнень усім хворим із клінічними проявами коронарного, церебрального та периферичного атеросклерозу.

Істотно покращити прогноз пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) з надвисоким ризиком атеротромботичних ускладнень здатна комбінація антиагрегантних ЛЗ або так звана подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ): АСК у поєднанні з клопідогрелем. Комбінація цих двох ЛЗ дозволяє досягти глибокої блокади тромбоцитарної функції шляхом впливу на різні шляхи інактивації тромбоцитів, а також певною мірою вирішити проблему резистентності до антиагрегантів, рутинне визначення якої на сьогодні неможливе.

Ідея комбінованої антиагрегантної терапії у хворих дуже високого серцево-судинного ризику виникла після оприлюднення результатів дослідження CURE. Додавання до АСК пацієнтам з гострим коронарним синдромом (ГКС) без елевачії сегмента ST клопідогрелю супроводжувалося достовірним зниженням ризику розвитку основних серцево-судинних подій. Сприятливий ефект подвійної ПАТ спостерігався вже з першої доби й утримувався впродовж наступних 12 міс лікування. Доцільність використання клопідогрелю на додаток до АСК доведено і у контингентів хворих, яким показані черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ). Зокрема, результати дослідження CREDO свідчать про істотну користь від тривалого застосування клопідогрелю у пацієнтів після проведеного ЧКВ, що сприяло зниженню ризику смерті, розвитку ІМ та інсульту на 27% у наступні 12 міс порівняно зі стандартною терапією,

як включає лише АСК. Високу клінічну ефективність ПАТ при ГКС із підйомом сегмента ST було доведено і в нетривалих дослідженнях CLARITY-TIMI і COMMIT. Наприклад, у США приблизно 13% хворих на ІХС отримують ПАТ.

Згідно з чинними міжнародними й національними рекомендаціями з лікування пацієнтів із різними формами ІХС підтримувальну ПАТ призначають таким категоріям осіб:

- хворим, які перенесли ГКС без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або неQ-ІМ), рекомендовано АСК (75-100 мг/добу) + клопідогрель (75 мг/добу) упродовж 12 міс;
- пацієнтам після ГКС з елевачією сегмента ST (ІМ) незалежно від проведення у них тромболізу – АСК (75-100 мг/добу) + клопідогрель (75 мг/добу) (останній призначають мінімум на 2 тижні, але краще протягом 12 міс);
- особам зі встановленим стентом – АСК 75-100 мг/добу невизначено довго + клопідогрель 75 мг/добу, тривалість прийому якого залежить від типу стента: металевий – 4 тижні (краще 12 міс); з лікарським покриттям – 12 міс і довше;
- хворим після аортокоронарного шунтування, виконаного з приводу ГКС без елевачії ST, – на 9-12 міс;
- 5) пацієнтам з ІХС із додатковими тромботичними факторами ризику (хронічна серцева недостатність, тромбоз порожнини серця, тромбоемболія в анамнезі) показана комбінація варфарину (із контролем МНВ 2,0-3,0) з АСК у низьких дозах (75 мг/добу) мінімум на 3 міс;

• хворим зі стентом та абсолютними показаннями до варфарину – потрібна антитромбоцитарно-антикоагулянтна терапія.

В ідеалі (за відсутності протипоказань) тривалість ПАТ у цих контингентах хворих має становити близько 12 міс. У літературі обговорюється доцільність ще тривалішого її використання. Таким чином, тривала антиагрегантна терапія (моно- або ПАТ) є невід'ємною складовою сучасного лікування всіх пацієнтів із клінічними проявами атеросклерозу високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику з метою покращення їх прогнозу і збільшення тривалості життя.

Гастроінтестинальний ризик на тлі антиагрегантної терапії

Зворотню стороною істотних переваг використання антитромбоцитарних ЛЗ є збільшення ризику гастропатій, зокрема диспептичних розладів і/або гастроінтестинальних кровотеч. Джерелом останніх часто стають ерозії й виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відомо, що навіть

монотерапія АСК супроводжується дво-чотирикратним збільшенням їх ризику, причому цей ефект – дозозалежний. Особливо небезпечними є шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) у хворих із ГКС, яким показана ПАТ. На її тлі частота гастроінтестинальних геморагій зростає ще у 2-3 рази порівняно з монотерапією АСК. При цьому спостерігається різке підвищення ризику смерті (2,54; 95% довірчий інтервал 1,66-3,89). Зокрема, помірною кровотечею асоціюється зі збільшенням смертності від усіх причин (відносний ризик 2,6; 95% ДІ 1,7-3,8), ІМ (2,9; 95% ДІ 2,0-4,2) та інсульту (4,2; 95% ДІ 3,1-5,8). ШКК визнано незалежним чинником несприятливого кардіоваскулярного прогнозу і смертності, оскільки не лише кровотрата, а й рання відміна одного з антиагрегантів збільшує частоту повторних тромботичних подій.

Серцева декомпенсація або загострення ІХС вважаються головними предикторами ШКК у хворих із серцево-судинною патологією. Виразне зниження скоротливої здатності серця посилює ішемію гастродуоденальної слизової оболонки, спричиняє гіперацидний стан і зумовлює розвиток гострих виразково-геморагічних уражень. За даними деяких дослідників, гострі гастродуоденальні ерозії або виразки, що ускладнилися ШКК, виявляють у кожного п'ятого померлого внаслідок гострого ІМ або розшарування аневризми аорти та майже в кожного десятого – з декомпенсацією серцевої діяльності на тлі постінфарктного кардіосклерозу. Застосування антиагрегантів – це інша важлива складова підвищеного ризику гастроінтестинальних ускладнень у пацієнтів, яким показана тривала ПАТ. Зокрема, АСК притаманна пряма ультроерогенна дія, яка посилюється власним системним антиагрегантним ефектом і впливом тіеопіридинів. Потужна антитромбоцитарна терапія часто стає причиною геморагічних подій при клінічно асимптомних пошкодженнях слизової оболонки шлунка, викликаних *Helicobacter pylori* або монотерапією АСК. За даними дослідження CURRENT OASIS-7, подвоєння дози клопідогрелю поряд зі зниженням частоти серцево-судинних подій після ЧКВ водночас призводить до 44% зростання ризику великих кровотеч. Дво-триразове збільшення частоти ШКК відбувається за умови тривалого прийому навіть «низьких» (50-100 мг) доз АСК. Кожна третя ШКК, що виникає у хворого з ІМ, призводить до гострої постгеморагічної анемії. Остання в 1,5 рази збільшує ризик госпітальної смерті і в 4 рази – повторної масивної ШКК. Загалом серед широкого кола чинників, які підвищують ризик ШКК у пацієнтів з ГКС, найбільше значення мають: пептична виразкова хвороба і ШКК в анамнезі; інфекція *H. pylori*; анамнез, обтяжений



Т.М. Соломенчук

серйозною кардіоваскулярною патологією; життєво загрозові стани; застосування антитромбоцитарних препаратів або глюкокортикоїдів; вік понад 65 років; цукровий діабет; хронічна серцева недостатність; анемія з низьким гематокритом; ниркова недостатність (зниження швидкості клубочкової фільтрації); тахікардія, гіпертензія; жіноча стать.

Високий ризик гастроінтестинальних кровотеч мають також хворі зі стабільним перабігом ІХС, особливо якщо це пацієнти літнього віку. ШКК переважно пов'язані як із тривалим прийомом антиагрегантів, так і з одночасним неконтрольованим застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для лікування супутнього болювого синдрому.

Інгібітори протонної помпи як засіб оптимальної гастропротекції під час використання антиагрегантів

У пацієнтів із серцево-судинною патологією, які отримують антиагрегантну терапію, ризик ШКК можна знизити шляхом призначення антисекреторних препаратів. Доведено, що блокада синтезу хлористоводневої кислоти і збільшення рН вмісту шлунка до 5,0-7,0 од. забезпечує зниження частоти геморагічних гастроінтестинальних ускладнень щонайменше наполовину і сприяє епітелізації гострих уражень слизової оболонки ШКТ упродовж усього періоду активного впливу факторів ризику ШКК. Адекватна антисекреторна терапія дозволяє припинити активну кровотечу і зменшити обсяг крововтрати, запобігти її рецидиву чи навіть розвитку. Підвищення рН вмісту шлунка припиняє лізис свіжих тромбів і забезпечує повноцінний судинно-тромбоцитарний гемостаз. З іншого боку, це послаблює пептичну агресію стосовно шлункової і дуоденальної слизової. На думку міжнародної групи експертів, чим сильніше пригнічена шлункова секреція, тим вищий профілактичний і лікувальний ефект антисекреторних ЛЗ. Ураховуючи те, що антацидна дія середньотерапевтичних доз антагоністів H₂-рецепторів звичайно не є достатньою для запобігання пошкодженню впливу антиагрегантів на слизову оболонку ШКТ, більше значення для тривалої профілактики гастроінтестинальних ускладнень мають інгібітори протонної помпи (ІПП). Їх фармакологічна перевага якраз і полягає в більш потужному пригніченні шлункової секреції при ураженнях ШКТ, спричинених НПЗП та антиагрегантами, порівняно з іншими антисекретогенами.

Зокрема, у дослідженні «випадок-контроль» (за участю 2777 пацієнтів із ШКК і 5532 хворих без неї) додавання ІПП до лікування антиагрегантами асоціювалося з істотним скороченням імовірності розвитку геморагій із верхніх відділів ШКТ (на 81%). В іншому дослідженні було встановлено достовірну меншу частоту розвитку шлункових і дуоденальних виразок у пацієнтів з клінічними ознаками атеросклерозу, які поряд із клопідогрелем, приймали ІПП. Ретроспективний

аналіз даних 347 пацієнтів, які отримували ПАТ, засвідчив здатність ІПП суттєво зменшувати ризик великих кровотеч, що призводять до смерті, гемотрансфузії чи госпіталізації, особливо у хворих з додатковими чинниками їх ризику.

Одну з перших спроб вирішити проблему профілактики й лікування гастроінтестинальних ускладнень на тлі антиагрегантної терапії було здійснено американськими експертами в галузі кардіології та гастроентерології у розроблених ними відповідних погоджувальних рекомендаціях (2008). Згідно з основними положеннями цього документа в рутинній практиці для тривалої або постійної терапії з метою профілактики кардіоваскулярних ускладнень рекомендовано призначати низькі дози АСК, що не перевищують 81 мг/добу. Комбінацію АСК з клопідогрелем та/або антикоагулянтами застосовують лише за суворими показаннями, і її використання вимагає супутньої гастропротекторної терапії. ІПП є ЛЗ вибору для лікування і профілактики НПЗП- та АСК-асоційованих гастроінтестинальних ускладнень. У пацієнтів із виразковим анамнезом перед початком лікування антиагрегантами необхідна верифікація й ерадикація інфекції *H. pylori*.

Інгібітори протонної помпи та кардіоваскулярний ризик

Загалом усі п'ять ІПП визнано ефективними й безпечними гастропротекторними ЛЗ. Проте суттєва різниця у їх фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостях може зумовлювати різний вплив цих препаратів на перебіг кардіоваскулярної патології, у тому числі збільшувати ризик серйозних серцево-судинних ускладнень. Зокрема, у травні 2009 року на 32-й щорічній конференції SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) було оприлюднено попередні дані про збільшення частоти несприятливих кардіоваскулярних подій – ІМ, інсульту, нестабільної стенокардії, необхідності повторних коронарних втручань, коронарної смерті – при одночасному використанні клопідогрелю й ІПП серед 16,5 тис. стентованих хворих. З'ясувалося, що у пацієнтів, які поряд із ПАТ приймали ІПП, частота кардіоваскулярних ускладнень становила 25%, тоді як за відсутності лікування антисекреторними ЛЗ – 17,9%. У подальшому Управління з контролю за якістю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) опублікувало повідомлення про можливе зниження ефекту клопідогрелю на тлі застосування ІПП (омепразолу) і застереження стосовно використання такої комбінації.

Наприклад, в одному з відомих ретроспективних когортних досліджень було проаналізовано клінічні виходи 8205 хворих, які перенесли ГКС і були виписані з рекомендаціями щодо подальшого прийому клопідогрелю. Понад 60% із них додатково застосовували ІПП (переважно омепразол – 59%). Результати багатофакторного аналізу свідчать про те, що використання ІПП на тлі прийому клопідогрелю асоціювалося із 25% зростанням ризику смерті і повторної госпіталізації з приводу ГКС. Якщо очевидного зв'язку між дозою ІПП і несприятливими кардіоваскулярними подіями виявлено не було, то збільшення тривалості застосування ІПП на тлі терапії клопідогрелем супроводжувалося 7% зростанням їх ризику на кожні 10% додаткового часу гастропротекторного лікування. Подібні дані отримано в дослідженні, проведеному в Онтаріо у 2002-2007 рр. Аналіз випадків хворих, повторно госпіталізованих із приводу ІМ у межах 90 днів після попереднього перенесеного ГКС, засвідчив, що прийом ІПП підвищує ризик реінфаркту на 27% (ВР 1,27; 95% ДІ 1,03-1,57). В іншому ретроспективному дослідженні порівнювали клінічні виходи понад 2 тис. пацієнтів після ІМ або стентування, включених у план страхування

здоров'я Multistate. Половина з них (n=1033) упродовж 360 днів одночасно з антиагрегантами отримували ІПП, інші – лише клопідогрель. Було виявлено, що у пацієнтів, які отримували клопідогрель та ІПП, порівняно з лікованими тільки клопідогрелем ризик повторної госпіталізації з приводу ІМ збільшився на 93% (ВР 1,93; 95% ДІ 1,05-3,54), ризик госпіталізації з приводу ІМ і/або проведення ревааскуляризації – на 64% (ВР 1,64; ДІ 1,16-2,32).

Найбільше доказів стосовно потенційно несприятливої взаємодії ІПП і тієнопіридинних антиагрегантів отримано для омепразолу – антисекретогену, який найчастіше використовують у рутинній лікарській практиці. Наприклад, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні OCLA пацієнтів після коронарного стентування (n=124), які отримували ПАТ, було рандомізовано для додаткового прийому омепразолу або плацебо. У хворих визначали індекс реактивності тромбоцитів на початку і наприкінці лікування ІПП. Було встановлено, що застосування омепразолу вже на 7-й день терапії сприяло зниженню індексу реактивності тромбоцитів на 30%.

Водночас у таких дослідженнях, як PRINCIPLE-TIMI 44, нерандомізованому TRITON-TIMI і COGENT, суттєвого збільшення частоти серцево-судинних подій при одночасному використанні тієнопіридинів та ІПП не спостерігали. Слід зауважити, що останнє дослідження COGENT Trial – єдине, яке було спеціально сплановане для вивчення цієї проблеми, – не було закінчене через припинення фінансування.

На думку фахівців, незалежно від наявних контрарсерійних даних, немає гарантії того, що не існує клінічно значущих несприятливих кардіоваскулярних взаємодій між клопідогрелем та ІПП. Тому необхідно бути обережними, призначаючи їх окремим групам хворих високого ризику. Зокрема, у заяві FDA (кінець 2009 року), присвяченій лікарській взаємодії між клопідогрелем і омепразолом, зазначено, що останній зменшує антиагрегантний ефект клопідогрелю майже вдвічі, якщо ці два ЛЗ приймати одночасно (навіть з інтервалом 12 год). Отже, у пацієнтів із ризиком коронарних нападів або інсульту, які отримують клопідогрель для попередження тромбоемболії, не вдається досягти повного очікуваного ефекту терапії, якщо вони додатково приймають омепразол.

Сучасні погляди на причини несприятливої лікарської взаємодії між клопідогрелем та інгібіторами протонної помпи

У наш час існують дві взаємопов'язані гіпотези, які пояснюють зниження антиагрегантної активності клопідогрелю у деяких пацієнтів, які отримують ІПП. Згідно з першою гіпотезою клопідогрель та ІПП конкурують між собою за фермент системи цитохрому P450 – CYP2C19, який бере участь у їх біотрансформації. Відомо, що клопідогрель належить до проліків, тому не виявляє власної антиагрегантної дії. За участю відповідного ферменту CYP2C19 він перетворюється на активний тіоловий метаболіт, який, у свою чергу, блокує P2Y₁₂ АДФ-рецептори тромбоцитів і викликає антиагрегантний ефект. Водночас більшість ІПП (крім рабепразолу) домінують використовують цей самий фермент CYP2C19 для власного метаболізму. Одночасний прийом ІПП перешкоджає утворенню активного метаболіту клопідогрелю і, відповідно, знижує його антиагрегантну активність. Ступінь спорідненості окремих ІПП до CYP2C19 різна, що й зумовлює їх неоднакову взаємодію із клопідогрелем. Наприклад, найменша афінність до CYP2C19 притаманна пантопрозолу, а рабепразол узагалі не метаболізується в системі цитохрому P450.

Сутність іншої гіпотези полягає в індивідуальній варіабельності функціонування системи цитохрому CYP2C19. Остання є наслідком поліморфізму гена, що відповідає за синтез необхідних для біотрансформації ферментів. Недосконалий ген отримав назву CYP2C19*2. У гетерозигот за дефектним алелем (особи з проміжним метаболізмом) ефективність клопідогрелю знижується на 47%, у гомозигот (особи з повільним метаболізмом) – на 65%. У результаті у носіїв «недосконалого» гена спостерігається недостатня блокада агрегації тромбоцитів і, відповідно, збільшення у 2-4 рази частоти тромботичних серцево-судинних подій. Поширеність носіїв принаймні одного дефектного алеля становить близько 51% серед азіатів, 33% – серед осіб негроїдної раси, 24% – у європейців і 16% – у латиноамериканців. У носіїв хоча б однієї з алелей гена CYP2C19*2 спостерігається зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові приблизно на третину. Доведено, що несприятливі наслідки генетичного дефекту CYP2C19*2 виявляються вже з 6-го місяця від початку лікування клопідогрелем і утримуються протягом усього періоду його застосування. В одному з досліджень зазначена генетична особливість була єдиним незалежним предиктором повторних кардіоваскулярних подій у осіб молодого віку, які перенесли гострий ІМ.

Деякі останні метааналізи підтвердили взаємозв'язок між носійством дефектного CYP2C19*2 алеля чи прийомом ІПП на тлі застосування клопідогрелю та підвищенням ризику серйозних несприятливих кардіоваскулярних подій (на 50%), включаючи смерть і тромбоз стента (на 30%), особливо в осіб із початково високим серцево-судинним ризиком.

Процес секреції соляної кислоти парієтальними клітинами зумовлений трансмембранним перенесенням протонів і безпосередньо здійснюється специфічною протонною помпою – H⁺, K⁺-залежною АТФазою. Молекули цього ферменту при їх активізації вбудовуються в мембрану секреторних каналців парієтальних клітин і за рахунок енергії АТФ переносять іони водню з клітини у просвіт залози, обмінюючи їх на іони калію з позаклітинного простору. Із цитозолу парієтальних клітин (завдяки градієнту концентрацій K⁺) виходять хлорид-іони (Cl⁻), унаслідок чого у просвіті секреторного каналця з'являється соляна кислота. У результаті функціонування H⁺, K⁺-АТФази створюється істотний концентраційний градієнт іонів водню і встановлюється значна різниця рН між цитозолем парієтальних клітин (рН 7,4) і просвітом секреторних каналців (рН=1). За нейтрального значення рН ІПП поведуться як фармакологічно неактивні стабільні ліпофільні слабкі луки. Проте вони легко проникають із плазми крові в кисле середовище секреторних каналців парієтальних клітин у безпосередню близькість до молекули-мішені, де відбувається їх протонування й перетворення в активну форму. Для активації цього процесу важливим є значення рН, яке має бути нижчим за рКа. Метаболізм ІПП відбувається в печінці за участю чотирьох основних ізоформ цитохрому P450: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4, активність яких знижується, зумовлюючи розвиток можливих побічних ефектів унаслідок міжлікарських взаємодій. Найбільше значення при цьому має вплив на ізоформу CYP2C19, задіяну в метаболізмі багатьох інших препаратів: варфарину, ніфедипіну, карбамазепіну, діазепаму, дигоксину, клопідогрелю тощо. Усі ІПП (окрім рабепразолу) метаболізуються й конкурентно пригнічують CYP2C19 та CYP3A4. Найбільш інтенсивно інгібують їх омепразол і лансопрозол, найменше – пантопрозол.

Сучасний менеджмент гастропротекції на тлі антиагрегантної терапії

У наш час не існує єдиної думки науковців щодо вирішення питання безпеки одночасного застосування ІПП й антиагрегантів. Певну надію покладають на більш нові антиагрегантні ЛЗ (прасугрель, тікагрелор тощо), для яких проблема лікарських взаємодій менш актуальна, ніж для клопідогрелю. Проте, як визнають відомі в цій галузі фахівці, клопідогрель ще довго залишатиметься одним із найпоширеніших у клінічній практиці антиагрегантів, зважаючи на його переконливі доказові бази, досвід застосування й економічну привабливість (порівняно з новими ЛЗ). Поставити крапку в питанні подолання несприятливих наслідків поєднаного використання ІПП зможуть лише спеціально сплановані клінічні дослідження, які на сьогодні, на жаль, не проводяться і не плануються.

Тому в рутинній клінічній практиці можна і слід керуватися чинними погоджувальними рекомендаціями Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця й Американської асоціації гастроентерологів. Згідно з їх основними положеннями:

- клопідогрель ефективніший стосовно зменшення частоти основних серцево-судинних подій порівняно з плацебо або АСК;
- ПАТ із використанням клопідогрелю й АСК ефективніше, ніж АСК, знижує ризик основних серцево-судинних подій у пацієнтів зі встановленою ІХС та коронарним стентом, але зазвичай не рекомендується для осіб, які перенесли ішемічний інсульт, через ризик кровотечі;
- монотерапія як клопідогрелем, так і АСК, а також їх поєднання пов'язані з підвищенням ризику розвитку ШКК;
- імовірність розвитку ШКК на тлі антиагрегантної терапії є найвищою у пацієнтів з попереднім анамнезом гастроінтестинальних геморагій. Серед інших факторів ризику найважливішими є: літній вік (понад 60 років), одночасне застосування антикоагулянтів, стероїдних або нестероїдних протизапальних засобів, включаючи АСК, інфекцію *Helicobacter pylori*. Ризик ШКК різко зростає у разі комбінації перелічених чинників;
- антисекреторна терапія зменшує ризик кровотеч із верхніх відділів ШКТ порівняно з її відсутністю. ІПП ефективніші, ніж блокатори H₂-гістамінових рецепторів;
- ІПП визнано ЛЗ вибору для зниження ризику гастроінтестинальних кровотеч на тлі антиагрегантної терапії, особливо у пацієнтів з їх наявністю в анамнезі і множинними факторами ризику ШКК;
- регулярний рутинний прийом ІПП і блокаторів H₂-гістамінових рецепторів не рекомендовано особам із низьким ризиком ШКК;
- клінічне рішення щодо одночасного прийому ІПП і тієнопіридинів має враховувати ризики як кардіоваскулярних, так і гастроінтестинальних ускладнень;
- фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження свідчать про зниження антиагрегантних властивостей клопідогрелю на тлі одночасного використання ІПП. Найбільшу кількість доказів отримано для омепразолу;
- у декількох дослідженнях, у тому числі одному рандомізованому, встановлено нестійкий вплив на серцево-судинні події комбінованого застосування тієнопіридинів та ІПП. Клінічно значущі взаємодії не можуть бути виключені, особливо в підгрупах пацієнтів із порушенням метаболізмом клопідогрелю.

На думку експертів, якщо існує занепокоєння з приводу того, що хворий може бути «поганим метаболізатором клопідогрелю», слід використовувати рабепразол, який не метаболізується CYP P450, або пантопрозол, який найменше залежить від метаболізму CYP P450.

Список літератури знаходиться в редакції. 3