

А.И. Каминный, д.м.н., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», г. Москва, Россия

Вопросы безопасности комбинированного лечения антиагрегантами и ингибиторами протонной помпы с позиции доказательной медицины

Значимость антиагрегантной терапии в лечении и профилактике атеросклероза была показана в конце XX века, когда практически единственным антиагрегантным препаратом, широко используемым в кардиологии, была ацетилсалициловая кислота (АСК). В последние десятилетия список антиагрегантов дополнился тиенопиридином клопидогрелем, а относительно недавно прасугрелем и тиклопентилтриазолопиримидином – тикагрелором. Терапия тиенопиридинами рассматривается не столько в качестве альтернативы АСК, сколько в дополнение к ней, то есть в виде двойной антиагрегантной терапии с целью уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наряду с благоприятными эффектами и уменьшением ССО вследствие приема двойной антиагрегантной терапии наблюдается увеличение частоты гастроинтестинальных осложнений, что диктует необходимость сохранения разумного баланса между пользой и риском при использовании такой терапии.

Польза и риск двойной антиагрегантной терапии

Снижение абсолютного риска ССО в результате лечения тиенопиридинами более выражено у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), т.е. у пациентов с наиболее высоким риском ССО. Этим пациентам рекомендован прием клопидогреля в комбинации с АСК в течение года, особенно актуально это для больных после проведения транслюминальной коронарной ангиопластики с имплантацией стента, содержащего лекарственное покрытие [1]. Данные таких клинических исследований, как CURE [2], MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) [3], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [4], доказывают возможность достоверного увеличения риска развития гастроинтестинальных осложнений при применении двойной антиагрегантной терапии по сравнению с монотерапией одним из антиагрегантов. Поэтому у пациентов с высоким риском развития кровотечений может быть более безопасным использование непокрытых стентов, так как в этом случае применение двойной антиагрегантной терапии может быть значительно менее продолжительным.

Польза двойной антиагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином очевидна и ее применение у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST позволило уменьшить риск развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечно-сосудистой смертности или инсульта с 11,4 до 9,3% по сравнению с аспирином независимо от того, проводилась ли пациентам реваскуляризация миокарда или нет [5], но вместе с тем увеличилась и частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) с 2,7 до 3,7% соответственно. Аналогичный эффект двойной антиагрегантной терапии показан также у больных с ОКС с подъемом сегмента ST, когда добавление клопидогреля к аспирину на фоне терапии фибринолитиками обусловило уменьшение частоты ССО в течение 30 дней с 10,9 до 9,1%, но при этом увеличилась частота кровотечений с 1,7 до 1,9% [6, 7].

Таким образом, применение двойной антиагрегантной терапии позволило достоверно уменьшить частоту ССО по сравнению с терапией аспирином, однако сопровождалось увеличением частоты возникновения ЖКК. В настоящее время известно, что риск развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрастает с увеличением

дозы АСК, когда она применяется в качестве монотерапии, поэтому совершенно неудивительно, что ультраогненный эффект высоких доз АСК возрастает и при ее комбинации с клопидогрелем. Так, по данным наблюдательного исследования CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events), увеличение дозы АСК не способствовало дополнительному уменьшению частоты ССО, но чем выше доза аспирина использовалась в этой двойной антиагрегантной терапии, тем чаще наблюдалось возникновение ЖКК [8]. В связи с этим согласно рекомендациям ACCF/ACG/ANA определена максимальная безопасная доза АСК как для монотерапии, так и при ее использовании в комбинации с другими антиагрегантами. По мнению экспертов, эта доза составляет 81 мг/сут, и не следует без необходимости назначать АСК в дозе выше 81 мг/сут для постоянного приема, так как риск развития осложнений со стороны органов ЖКТ возрастает с увеличением дозы АСК.

ЖКК у пациентов, принимающих те или иные антиагреганты, может развиваться вследствие того, что имеющиеся повреждения слизистой ЖКТ (в том числе пептические язвы, ассоциированные с *H. pylori*) усугубляются вследствие приема АСК или тиенопиридинов. Основные факторы риска развития кровотечения хорошо известны. Это в первую очередь указания в анамнезе на имевшиеся ранее ЖКК и имеющиеся пептические язвы верхнего отдела ЖКТ. Риск развития осложнений со стороны органов ЖКТ увеличивается с увеличением возраста пациентов, и, кроме того, среди пожилых больных отношение шансов возникновения кровотечения возрастает также с увеличением дозы от 75, 150 до 300 мг в сутки, составив 2,3, 3,2 и 3,9 соответственно [9], при этом прием антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), наличие *H. pylori* также являются факторами риска.

Вопросы взаимодействия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и клопидогреля

Применение двойной антиагрегантной терапии повышает риск ЖКК в 2-3 раза, по данным рандомизированных клинических исследований [5, 10]. В связи с этим согласно рекомендациям ACCF/ACG/ANA от 2008 года для пациентов с риском желудочно-кишечных осложнений рекомендуется назначение гастропротективной терапии, при этом ИПП являются препаратами выбора для терапии и профилактики гастроинтестинальных осложнений вследствие приема НПВП и АСК. В то же время возможность

применения ИПП с целью уменьшения риска развития гастроинтестинальных осложнений у больных, принимающих клопидогрель, вызывает сомнение в связи с появившимися публикациями об увеличении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в 2008 году Общество сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательства (SCAI) выпустило официальное заявление, в котором сообщалось, что одновременное использование клопидогреля и распространяемых ИПП значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относили ИМ, инсульт, нестабильную стенокардию, коронарную смерть и необходимость повторного коронарного вмешательства. Аналогичное заявление опубликовало FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств) с указанием о возможном уменьшении эффекта клопидогреля при одновременном приеме ИПП (омепразола), в связи с чем сообщалось о нежелательном использовании такой комбинации лекарственных средств.

Негативный эффект комбинации клопидогреля и ИПП связан с тем, что некоторые ИПП могут ингибировать изофермент CYP2C19, изменяя фармакокинетику клопидогреля [11]. Клопидогрель так же, как и прасугрель, является пролекарством и для перехода в активную форму метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Примером конкурентного взаимодействия может служить омепразол, который также метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исходное соединение обладает почти в 10 раз большей аффинностью к CYP2C19, чем к CYP3A4 [12]. Аналогичные данные по лансопразолу были получены по результатам исследования *in vitro*, где была показана одинаковая степень конкурентного ингибирования CYP2C19 при применении лансопразола или омепразола, хотя клинические данные о возможности его взаимодействия с другими препаратами, метаболизирующимися с помощью CYP2C19, носят противоречивый характер. Еще один ИПП – пантопразол – также метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но по сравнению с другими ИПП обладает меньшей аффинностью к CYP2C19 [13]. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола, 4-гидроксипантопразол, образующийся в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фазу II) биотрансформацию посредством конъюгации



А.И. Каминный

с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации часто расценивают как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП [13]. Таким образом, если пантопразол не ингибирует CYP2C19, он не должен влиять на метаболическую активацию клопидогреля, тогда как другие ИПП или их первичные метаболиты действительно ингибируют цитохром CYP2C19 и могут уменьшать положительные эффекты клопидогреля [13,14]. Это подтверждается первыми данными популяционного исследования, проведенного среди жителей Онтарио старше 66 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу острого ИМ с 2002 по 2007 год. [15]. Назначение пантопразола не было связано с частотой рецидивов ИМ для пациентов, получавших клопидогрель. Назначение других ИПП, напротив, сопровождалось 40% увеличением риска рецидива ИМ в течение 90 дней после выписки из стационара по сравнению с группой пациентов, которым эти ИПП не назначались (отношение шансов 1,40; 95% доверительный интервал 1,10-1,77). Таким образом, среди пациентов, получавших клопидогрель после острого ИМ, дополнительное использование ИПП, ингибирующего CYP2C19 (омепразол, лансопразол или рабепразол), увеличивает риск рецидива ИМ и, возможно, является результатом ингибирования метаболической биоактивации клопидогреля, при этом такой эффект не был отмечен при сопутствующей терапии пантопразолом.

Вопрос о взаимодействии ИПП с тиенопиридинами изучался также в крупных исследованиях PRINCIPLE (Prasugrel In Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation)-TIMI 44, TRITON (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel)-TIMI 38 и CREDO [16]. Следует отметить, что эти исследования содержат ряд серьезных ограничений и, по заключению Консенсуса ACCF/ACG/ANA от 2010 г., их данные и вытекающие из них выводы не являются убедительными в отношении клинических эффектов комбинации ИПП с тиенопиридинами. Единственное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [17], оценивающее комбинацию клопидогреля с омепразолом у 3761 пациента, было очень коротким и не позволяет говорить о том, что повышение риска комбинации клопидогреля с омепразолом было достоверным, хотя отмечено повышение относительного риска развития ССО на 44%. В заключении Консенсуса ACCF/ACG/ANA от 2010 г. указывается также, что несколько проспективных и одно рандомизированное клиническое исследование показали противоречивые результаты влияния комбинации тиенопиридинов и ИПП на сердечно-сосудистые

Продолжение на стр. 18.

А.И. Каминный, д.м.н., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», г. Москва, Россия

Вопросы безопасности комбинированного лечения антиагрегантами и ингибиторами протонной помпы с позиции доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 17.

события, поэтому для того, чтобы прояснить этот вопрос было запланировано исследование SPICE (Evaluation of the Influence of Statins and Proton Pump Inhibitors on Clopidogrel Antiplatelet Effects) (NCT00930670). В этом исследовании проводили прямое сравнение омепразола, эзомепразола, пантопразола и ранитидина у 320 больных, принимающих двойную антиагрегантную терапию в течение года после ЧКВ. Промежуточные результаты этого исследования показали, что через месяц лечения омепразолом и эзомепразолом было выявлено достоверное увеличение показателей агрегации тромбоцитов, в то же время лечение ранитидином и пантопразолом не оказывало значимого влияния на эти показатели. В конце 2010 г. FDA подтвердило выпущенные ранее рекомендации по нежелательному использованию комбинации клопидогреля с омепразолом и с эзомепразолом, но, основываясь на поступающих клинических данных, выпустило рекомендацию о возможном использовании пантопразола и клопидогреля в связи с низкой способностью пантопразола ингибировать CYP2C19. Оригинальный препарат зарегистрирован в России и Украине под торговым названием Контролок®.

Активность CYP2C19 играет важную роль и при этом генетически детерминирована. Аллельные варианты CYP2C19*2, CYP2C19*3 и CYP2C19*4 снижают продукцию активного метаболита по сравнению с наиболее распространенным вариантом CYP2C19 генотипа. Полиморфизм гена CYP2C19 ассоциирован с меньшим ингибированием агрегации тромбоцитов и увеличением частоты повторных ССО [18, 19]. Наиболее негативным является вариант CYP2C19*2, уменьшающий воздействие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов на 65% и, соответственно, увеличивающий риск возникновения тромбозов стентов и повторных ИМ. Казалось бы, вполне логичным представляется генетическое тестирование пациентов с целью выявления носителей полиморфизмов гена CYP2C19 с тем, чтобы переводить таких пациентов на лечение другими антиагрегантами. Однако на этот вопрос пока нет четкого ответа, более того, в рекомендациях Консенсуса ACCF/ACG/АНА от 2010 г. говорится о том, что роль фармакогенетического тестирования и определения агрегации тромбоцитов не выяснена настолько, чтобы опираться на эти показатели, можно было бы решать вопросы коррекции антиагрегантной терапии. Возможно, это дело недалекого будущего, так как на этот вопрос может дать ответ исследование SPICE, в котором, кроме оценки взаимодействия ИПП и клопидогреля, запланирована оценка клинически значимых событий в зависимости от полиморфизма CYP2C19*2.

Тем не менее Консенсус ACCF/ACG/АНА от 2010 г. предлагает некое решение для минимизации взаимодействия ИПП и клопидогреля, в том числе у носителей полиморфных аллелей гена CYP2C19. Предлагается раздельный прием ИПП и клопидогреля с разницей не менее чем в 2 ч исходя из данных фармакокинетики обоих препаратов и результатов исследования на здоровых добровольцах, показавшего минимальное ингибирование агрегации тромбоцитов при

приеме клопидогреля и омепразола с разницей в 12 ч [20]. Следует отметить, что достаточной доказательной базы, предоставляющей какую-либо гарантию безопасности такой схемы лечения, пока нет, однако этот вариант комбинированного лечения клопидогрелем и ИПП может использоваться до получения более полной информации.

Заключение

Таким образом, результаты клинических исследований позволили четко ранжировать препараты по их пользе в уменьшении частоты ССО, показать преимущество двойной антиагрегантной терапии при ОКС и ЧКВ. Наряду с этим показано, что прием антиагрегантных препаратов повышает риск развития ЖКК. Пациенты, нуждающиеся в гастропротекции, должны выделяться на основании известных факторов риска ЖКК, а препараты, применяемые с целью профилактики желудочно-кишечных осложнений, необходимо назначать с учетом лекарственного взаимодействия, чтобы обеспечить оптимальное соотношение риска и пользы.

Литература

- Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation*. 2007; 115: 813-8.
- 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.
- Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-7.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. 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.
- Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179-89.
- Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1607-21.
- Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003; 108: 1682-7.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995; 310: 827-30.
- Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2066-78.
- 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.
- Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety* 2006; 29 (9): 769-784.
- Blume H., Donath F., Warnke A. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug Safety* 2006; 29 (9): 769-784.
- 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 Dispos* 2004; 32: 821-7.
- Juurink D.N., Gomes T., Ko D.T. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180 (7).
- O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Clopidogrel for Reduction of Events During Observation 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.
- Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; published online before print October 6, 2010. doi:10.1056/NEJMoa1007964
- Nguyen T., Frishman W.H., Nawarskas J. et al. Variability of response to clopidogrel: possible mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev*. 2006; 14: 136-42.
- Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009; 360: 363-75.
- NDA 20-839 S-044. Plavix label. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020839s044lbl.pdf

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день