

УДК 615.03:615.015.13

Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** ИПП, клопидогрель, цитохром P450, изофермент 2C19, двойная антитромбоцитарная терапия

В рекомендациях Американского Колледжа Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, опубликованных в октябре 2008 г, признается целесообразным применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в качестве гастропротекции у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ)[1]. Двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и тенопиридином является основой вторичной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) [2,3,4]. Эффективность клопидогреля в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) была ясно установлена в хорошо разработанном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором было показано сокращение рецидивов коронарных событий после острого инфаркта миокарда, по сравнению с монотерапией АСК[5].

Однако следует отметить, что в настоящее время возможность применения ИПП с целью уменьшения риска развития гастроинтестинальных осложнений у больных, принимающих клопидогрель, ставится под сомнение в связи с появившимися публикациями об увеличении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6,7,8,9]. В последнее время появились сообщения о том, что недостаточная лабораторная антитромбоцитарная активность клопидогреля сопровождается худшим отдаленным прогнозом [10, 11, 12], а также о том, что одним из факторов, снижающих эффективность тенопиридина, может быть одновременный прием ингибитора протонной помпы (ИПП) [13]. Кроме того, в последнее время появились сведения об изменении реакции на клопидогрель среди пациентов, а также случаи устойчивости к нему.

Фармакология клопидогреля является ключевой к пониманию этого феномена.

Клопидогрель –пролекарство, которое обрабатывается в активный метаболит[14, 15]. Метаболит замедляет агрегацию тромбоцитов (объяснение для использования клопидогреля при риске сердечно-сосудистых заболеваний), необратимо связывая тромбоцитарный рецептор дифосфата аденозина P2Y12 [16]. In vivo, 85% дозы клопидогреля инактивируется плазматическими эстеразами. Оставшиеся 15% активизируются в 2 этапа, которые зависят от системы изофермента цитохром P450. Специфические изоферменты включают цитохром P450 1A2, 2B6,2C9, 2C19 и 3A4. Изоферменты цитохром P450 2C19 и 3A4 играют главную роль.

Один из механизмов устойчивости клопидогреля включает генетический полиморфизм, который изменяет экспрессию изофермента цитохрома P450 [9], который, в свою очередь, воздействует на лекарственное средство. Результатом этого является недостаточная ферментативная активность для оптимального преобразования клопидогреля в его активный метаболит. Этот механизм поддержан свежими данными от исследования FAST-MI [17] (Французская регистрация острых инфарктов миокарда с элевацией и без элевации сегмента ST; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction study) и исследования TRITON-TIMI 38 (Исследование для оценки улучшения терапевтических результатов, оптимизируя ингибирование тромбоцитов тромболизом с Prasugrel при инфаркте миокарда 38; Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis Myocardial Infarction 38) [18, 19,20]. Оба эти исследования продемонстрировали более чем трехкратное увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесшихчрескожно-

екоронарное вмешательство, гомозиготных или гетерозиготных для любой аллели CYP2C19, известной белком, не содержащим функциональных групп (CYP2C19*2, *3, *4 и *5), по сравнению с пациентами с диким типом аллели CYP2C19*1 [21, 22].

Другой механизм устойчивости к клопидогрелю – конкурентное ингибирование изофермента цитохрома P450 [23], необходимое для метаболической активации клопидогреля. Аторвастатин – конкурентный ингибитор изофермента цитохрома P450 3A4[24]. Это взаимодействие показало важные эффекты активности клопидогреля, что отображено в нескольких обзорных исследованиях, включающих пациентов, которым назначено чрескожное коронарное вмешательство.

Ингибиторы протонной помпы являются другим главным изоферментом в активации клопидогреля среди конкурентных ингибиторов цитохрома P450 2C19 [25]. В проспективном, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем пациентов, перенесших избирательное стентирование коронарной артерии, получающих клопидогрель, совместное назначение ИПП омепразола было связано со снижением цитохром P450 2C19-зависимого ингибирования агрегации тромбоцитов [26] (т.е., снижение антитромбоцитарного действия клопидогреля).

На 32-м Ежегодном научном собрании Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions — SCAI) [27, 28]было доложено, что одновременно использование клопидогреля и часто применяющихся ИПП значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относили инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, неста-

бильную стенокардию, необходимость повторения коронарного вмешательства, коронарную смерть [29, 30].

С учетом немногочисленности и противоречивости имеющихся данных о нежелательном взаимодействии клопидогреля и ИПП, но исключительной важности данной проблемы, FDA (US Food and Drug Administration) призвала к проведению дополнительных исследований по оценке эффективности клопидогреля в условиях сопутствующего применения ИПП [31].

Есть некоторые доказательства [32, 33, 34, 35], что совместное использование ингибиторов протонной помпы уменьшает антитромбоцитарное действие клопидогреля, потому что оба препарата метаболизируются цитохромом CYP2C19. Недавнее ретроспективное исследование оценило данные по пациентам, принимающим клопидогрель с или без ИПП после госпитализации по поводу ОКС [36]. Исследование включало 8205 пациентов, и основным критерием оценки была летальность по всем причинам или повторная госпитализация с ОКС. Использование клопидогреля с ИПП по сравнению с монотерапией клопидогрелем было связано с увеличением риска смерти или повторной госпитализации по поводу ОКС (OR 1.25; 95% CI, 1.11-1.41); повышенным риском госпитализации для рецидива ОКС (OR 1.86; 95% CI, 1.57-2.20); и повышенным риском реваскуляризационных процедур (OR 1.49; 95% CI, 1.30-1.71). Общая частота летальности достоверно не отличалась между этими 2 группами [37].

Важно отметить, у пациентов в группе клопидогрель+ИПП было значительно больше больных диабетом, ХОЗЛ, больных с ОИМ в анамнезе, сердечной недостаточностью, цереброваскулярным атеросклерозом, атеросклерозом периферических артерий, болезнями почек, печени, раком и деменцией, чем в группе, получающей монотерапию клопидогрелем. Использование ИПП у пациентов, не принимающих клопидогрель после выписки из стационара (n=6450), не было связано с повышенным риском смерти или повторной госпитализацией по поводу ОКС [38].

В популяционном, случай-контролируемом исследовании C MAJ [39], Juurlink и коллеги сообщили о потенциальной ассоциации цитохром P450 2C19-зависимого взаимодействия "лекарство-лекарство"—между клопидогрелем и ингибиторами протонной помпы и риском повторной госпитализации из-за инфаркта миокарда среди пациентов 66 лет или старше, которые получали клопидогрель, после стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда.

Авторы считают, что, в сравнении с отсутствием лечения, ИПП, ингибирующие цитохром P450, 2C19 были связаны с 40%-м относительным увеличением рис-

ка повторного инфаркта миокарда.

Исключением был ингибитор протонной помпы пантопразол, который не показывал вышеупомянутую связь. Juurlink и коллеги размышляли относительно его отличия от других ИПП (омепразола, лансопразола, рабепразола и эзомепразола). In vitro было продемонстрировано, что пантопразол характеризуется потенциальной способностью к ингибированию в самой высокой степени в отношении цитохрома P450 2C9, а не цитохрома P450 2C19 [40].

Таким образом, в данном исследовании взаимодействие "лекарство-лекарство", приводящее к ослаблению эффективности клопидогреля, менее вероятно в отношении пантопразола.

Из базы данных Medco, в которой содержится информация о 60 миллионах американцев, были получены данные о пациентах, принимавших клопидогрель [41]. Было проведено исследование, целью которого было определение риска госпитализации с осложнениями у пациентов со стентами при одновременном назначении ИПП и клопидогреля [42]. Из 41063 пациентов в базе данных Medco были выбраны пациенты, перенесшие транслюминальную коронарную ангиопластику со стентированием, из которых 9862 больных принимали одновременно ИПП, и 6828 больных, не принимавших ИПП. Одновременный прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут и ИПП составлял как минимум 293 дня. Ни у кого из пациентов не было в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений. У пациентов, принимавших ИПП совместно с клопидогрелем, риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составил 25%, в то время как у не принимавших ИПП пациентов риск был ниже и составлял 17,9%. В связи с этим SCAI и выпустило официальное заявление, в котором говорится о необходимости дополнительного изучения данной темы. Аналогичное сообщение опубликовала FDA [43] с указанием о возможном уменьшении эффекта клопидогреля при приеме ИПП (омепразола) и сообщением о нежелательном использовании такой комбинации лекарственных средств. Негативный эффект комбинации клопидогреля и ИПП связан с тем, что некоторые ИПП могут ингибировать цитохром P450 2C19, изменяя фармакокинетику клопидогреля [44]. Примером может служить омепразол, который метаболизируется в основном изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Исходное соединение обладает почти в 10 раз большей аффинностью к CYP2C19, чем к CYP3A4 [45]. Учитывая такую быструю и экстенсивную биотрансформацию, опосредованную изоферментами 2C19 и 3A4 системы CYP, представляется вполне вероятным взаимодействие омепразола с другими субстратами или ингибиторами обеих систем. Омепразол и эзомепразол (чистый S-энантиомер омепразола) подвержены

одинаковым метаболическим превращениям. Несмотря на некоторые (количественные, но не качественные) различия в характере метаболических реакций обоих энантиомеров омепразола, потенциальная способность эзомепразола и рацемического омепразола участвовать в лекарственных взаимодействиях, по-видимому, значительно не отличается. Лансопразол также метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 [46]. Результаты исследования in vitro свидетельствуют о сходной степени 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 этим ферментам [46]. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первичный метаболит пантопразола, 4-гидроксипантопразол, образуемый в результате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации, которая является относительно ненасыщаемым путем метаболизма лекарственных средств, часто расценивают, как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП [46]. Таким образом, если пантопразол не ингибирует цитохром P450 2C19, он не должен влиять на метаболическую активацию клопидогреля, тогда как другие ИПП или их первичные метаболиты действительно ингибируют цитохром P450 2C19 и потенциально могут уменьшать положительные эффекты клопидогреля [46, 47]. Это подтверждается первыми данными популяционного исследования, проведенного среди жителей Онтарио старше 66 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу острого ИМ (ОИМ) с 2002 по 2007 г. [48]. В результате исследования были изучены следующие базы данных: «Ontario Public Drug Program» — содержит полные данные по поводу лечения больных; «Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database» — отражает детализированную лечебно-диагностическую информацию о госпитализированных; «Ontario Health Insurance Plan» — содержит информацию о стационарных и амбулаторных услугах врачей. Основные демографические данные, включая дату смерти, были получены из «Registered Persons Database», которая содержит информацию о каждом когда-либо обратившемся к врачу жителе Онтарио. Возможности этих баз данных позволяли изучить безопасность лекар-

ственного средства, включая особенности взаимодействия лекарств и клинические последствия таких взаимодействий [48]. Наблюдение проводилось за пациентами, которые получали клопидогрель в течение 90 дней после выписки из стационара или до повторной госпитализации по поводу ОИМ. Была сформирована группа пациентов, которая длительное время (более одного года) принимала клопидогрель. За 69-месячный период исследования были проанализированы данные 13 636 пациентов. Из них 2682 пациента получали ИПП в течение 30 дней после выписки и 4224 — в течение 90 дней. 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. Таким образом, среди пациентов, получавших клопидогрель после ОИМ, сопутствующее использование ИПП, ингибирующего цитохром P450 2C19 (омепразол, лансопризол или рабепразол), увеличивает риск рецидива ИМ и, возможно, является результатом ингибирования метаболической биоактивации клопидогреля. Такой эффект не был замечен при сопутствующей терапии пантопразолом. Данное исследование объективизировало оценку взаимодействия лекарственных средств у популяции высокого риска рецидива коронарных событий. Как полагают авторы данной работы, проводимые в будущем исследования взаимодействия лекарственных средств с клопидогрелем покажут, что сопутствующая лечению клопидогрелем терапия ИПП, кроме пантопразола, должна быть минимизирована.

6 мая 2009 г. на ежегодной научной сессии американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI) были доложены результаты исследования Clopidogrel Medco Outcomes Study, в котором оценивалась клиническая эффективность комбинации различных ИПП с ДАТ в сравнении с одной ДАТ у больных, подвергнутых коронарному стентированию. В исследование было включено 16 690 пациентов, которые получали клопидогрель после имплантации коронарных стентов. В группе ИПП больные принимали пантопризол (Protonix), эзомепразол (Nexium), омепразол (Prilosec) или лансопризол (Prevacid) в среднем в течение 9 месяцев. Основные клинические исходы включали госпитализации по поводу сердечных приступов, нестабильной стенокардии, инсульта и повторной реваскуляризации миокарда.

Общий риск неблагоприятных исходов в группе контроля составил 17,9% за один год. Комбинация ИПП с клопидогрелем в сравнении с больными, не принимавшими ИПП, увеличивала риск неблагоприятных коронарных событий на

50% , в том числе сердечных приступов и нестабильной стенокардии — на 70%, инсульта и событий, подозрительных на инсульт — на 48%, повторных коронарных процедур — на 35%. При анализе подгрупп пациентов, принимавших ИПП, оказалось, что увеличение риска неблагоприятных явлений при комбинации различных ИПП и клопидогреля было примерно одинаковым: при терапии лансопризолом — на 24,3%, эзомепразолом — на 24,9%, омепразолом — на 25,1%, пантопризолом — на 29,2% (все различия с контролем статистически значимы).

Следует отметить, что из широкого спектра препаратов группы ИПП в настоящее время наиболее подробно изучены особенности взаимодействия только двух из них — омепразола и пантопризола, в то время как особенности эзомепразола, лансопризола и рабепразола установлены хуже. Особое внимание выбору ИПП следует уделять при их назначении больным, принимающим варфарин, т. к. омепразол и эзомепразол уменьшают его клиренс и это может привести к нежелательному повышению антикоагулянтного эффекта. Другие препараты из группы ИПП — пантопризол, лансопризол и рабепразол не оказывают никакого влияния на клиренс варфарина и могут применяться в комбинации с ним. Однако необходимо учитывать, что особенности взаимодействия лансопризола и рабепразола изучены в меньшей степени, чем пантопризола, поэтому в данном случае пантопризол обладает явным преимуществом при назначении ИПП таким пациентам.

Особо остро вопрос взаимодействия лекарственных препаратов поднимается у больных с желудочно-кишечным кровотечением на фоне приема антитромботических препаратов. В ряде случаев отмена этих препаратов связана с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, например у больных, недавно перенесших имплантацию коронарного стента с лекарственным покрытием. В таких случаях в обязательном порядке должна проводиться стратификация индивидуализированных рисков. На основании согласованного мнения экспертов оргкомитета ACCF/ACG/ANA для лиц с хроническими кровотечениями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности, с недавно установленным стентом, двойная антитромботическая терапия должна быть продолжена, как того требует высокий риск сердечно-сосудистых нарушений, при отсутствии явно выраженных противопоказаний [1]. При острых состояниях, сопровождаемых серьезными кровотечениями из ЖКТ, представляется обоснованным, после обсуждения со специалистами, прервать на короткое время антитромботическую терапию до остановки кровотечения. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации о необходимости отмены антиагрегантов и сроках возобнове-

ния этой терапии, однако чаще терапия возобновляется в сроки 3–7 дней после отсутствия клиники повторных кровотечений [1]. Вероятным развитием событий у таких пациентов является эндоскопическое лечение на фоне внутривенного введения ИПП, который должен назначаться с учетом лекарственного взаимодействия, в связи с чем в данной клинической ситуации пантопризол представляется препаратом выбора.

Большинство лекарственных взаимодействий и побочных явлений, ассоциированных с ИПП, предсказуемо, и их можно предупредить с помощью периодической переоценки схемы лечения и/или выбора препаратов с более низкой способностью к взаимодействиям. Клиническое значение лекарственных взаимодействий может иметь особое значение у лиц пожилого возраста, у которых высок риск взаимодействий в связи с одновременным приемом многих медикаментов, а также у пациентов, принимающих препараты с узким диапазоном терапевтического действия. В таких случаях необходимо отдавать предпочтение лекарству с низким риском взаимодействия и тщательно охарактеризованной способностью вступать в такие взаимодействия.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы ответить на многие важные клинические вопросы:

- Можно ли преодолеть резистентность к клопидогрелю?
- Может ли пациентам с потерей функции СYP улучшить функции тромбоцита и клинические исходы (тромбоз и кровотечение) с помощью альтернативного ингибитора тромбоцитов, такого как prasugrel, который не требует печеночной активации?
- Генетическое тестирование и регулирование терапевтической дозы или типа лекарства повысит эффективность?
- Взаимодействия с лекарственными средствами, которые замедляют метаболизм СYP2C19 клопидогреля, имеют клинически значимые эффекты?

С учетом полученных данных эксперты SCAI рекомендуют практическим врачам, ведущим больных с имплантированными коронарными стентами и получающими ДАТ, использовать для гастропротекции вместо ИПП антациды или блокаторы H₂-рецепторов гистамина — ранитидин (Zantac) или фамотидин (Tagamet). Последние препараты, в отличие от ИПП, не метаболизируются ферментной системой СYP, ответственной за превращение пролекарства клопидогреля в активное вещество. В случае, когда пациент нуждается в лечении желудочно-кишечного заболевания, непосредственно не связанного с заболеванием сердца и имплантацией стента, кардиолог-интервенционист должен проконсультироваться с лечащим врачом больного или гастроэнтерологом для назначения адекватной гастропротек-

тивної терапії.

Останній висновок згодиться з мнением експертів FDA, які з урахуванням наявних даних, рекомендують наступне:

1) лікуючі лікарі повинні продовжувати призначати, а пацієнти повинні продовжувати приймати клопидогрель як доказано ефективний антитромботический препарат;

2) лікарі повинні провести переоцінку показань до призначення або продовження прийому ІППП у пацієнтів, які отримують клопидогрель;

3) пацієнти, які отримують клопидогрель і ІППП, повинні проконсультуватися зі своїм лікуючим лікарем про необхідність продовження такої терапії [49].

Ключові пункти

- Клопидогрель потребує біоактивації ізоферментів цитохрому P450 в печінці, щоб усилити її інгібування агрегації тромбоцитів.

- Результат поліморфізму – зниження ферментативної експресії цитохрому P450 2C19 і конкурентне гальмування цього ізофермента інгібіторами протонної помпи, які ослаблюють активність клопидогреля.

- В відмінності від інших інгібіторів протонної помпи, пантопризол (Контролок) переважно інгібує цитохром P450 2C9 і тому викликає менше ослаблення ефекту клопидогреля.

- Одночасне використання ІППП і клопидогреля повинно бути обмежено пацієнтами з чіткими клінічними показаннями.

- Необхідно розглянути альтернативні стратегії терапії з препаратами, незалежними від метаболізму цитохрому P450 2C19, для використання декількох препаратів у пацієнтів з високим ризиком рецидиву інфаркту міокарда.

Література

1. Bhatt et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *JACC*. Vol. 52, № 18, 2008. Bhatt et al. 1503, October 28, 2008: 1502–1517.
2. Shabeen N. J., Hansen R. A., Morgan D. R. et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006 // *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2128–2138.
3. McAdam B. F., Catella-Lawson F., Mardini I. A., Kapoor S. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 // *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999; 96: 272–277.
4. FDA. Public health advisory. Non-steroidal anti-inflammatory drug products (NSAIDs). Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/nsids.htm> / Accessed on January 2, 2005.
5. Cox E. R., Frisse M., Behm A., Fairman K. A. Over-the-counter pain reliever and aspirin use within a sample of long-term cyclooxygenase 2 users // *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1243–1246.
6. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group // *N Engl J Med*. 2000; 343: 1520–1528.

7. Hawkey C. J., Talley N. J., Scheiman J. M. et al. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NIAS2 and SPACE2 studies // *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R17.
8. CMAJ • MARCH 31, 2009 • 180(7) Wei C. Lau MD, Paul A. Garbel MD
9. Abraham N. S., Castillo D. L., Hartman C. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 97–106.
10. Abraham N. S., El-Serag H. B., Johnson M. L. et al. National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterology*. 2005; 129: 1171–1178.
11. Johnson D. A. Upper GI risks of NSAIDs and antiplatelet agents: key issues for the cardiologist // *Rev Cardiovasc Med*. 2005; 6, Suppl 4: S15–22.
12. Abraham N. S., Hartman C., Castillo D., Richardson P., Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users // *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 323–332.
13. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications // *J Rheumatol Suppl*. 1999; 56: 18–24.
14. Lanas A., Bajador E., Serrano P. et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding // *N Engl J Med*. 2000; 343: 834–839.
15. Pearson T. A., Blair S. N., Daniels S. R. et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases // *Circulation*. 2002; 106: 388–391.
16. Chan F. K., Graham D. Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 1051–1061.
17. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophyllactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // *BMJ*. 1995; 310: 827–830.
18. Yeomans N. D., Lanas A. I., Talley N. J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with nasular protective doses of aspirin // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 795–801.
19. De Abajo F. J., Garcia Rodriguez L. A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations // *BMC Clin Pharmacol*. 2001; 1: 1.
20. Kelly J. P., Kaufman D. W., Jurgelon J. M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // *Lancet*. 1996; 348: 1413–1416.
21. Sorensen H. T., Mellemejaer L., Blot W. J. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin // *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 2218–2224.
22. Serebrany V. L., Steinhilb S. R., Berger P. B. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192, 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials // *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1218–1222.
23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
24. 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: 1682–1687.
25. Garcia Rodriguez L. A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F. J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 563–571.
26. Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L. A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications // *BMC Med*. 2006; 4: 22.
27. Lanas A., Serrano P., Bajador E., Fuentes J., Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 173–178.
28. Taha A. S., Angerson W. J., Knill-Jones R. P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and antithrombotic drugs — a 6-year analysis and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 285–289.
29. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // *Lancet*. 1996; 347: 561–568.
30. Yusuf S., Mehta S. R., Xie C. et al. Effects of rivaroxaban, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation // *JAMA*. 2005; 293: 427–435.
31. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G. G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25, 307 patients // *Eur Heart J*. 2006; 27: 519–526.
32. Donnelly M. T., Goddard A. F., Filipovic B., Morant S. V., Shield M. J., Hawkey C. J. Low-dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury // *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 529–534.
33. Goldstein J. L., Huang B., Amer F., Christopoulos N. G. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post hoc subanalysis // *Clin Ther*. 2004; 26: 1637–1643.
34. Silverstein F. E., Graham D. Y., Senior J. R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med*. 1995; 123: 241–249.
35. Berger J. S., Stebbins A., Granger C. B. et al. Initial aspirin dose and outcome among ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolytic therapy // *Circulation*. 2008; 117: 192–199.
36. Lanas A., Garcia-Rodriguez L. A., Arroyo M. T. et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants // *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 507–515.
37. Chin M. W., Yong G., Bulsaru M. K., Rankin J., Forbes G. M. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study // *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2411–2416.
38. Lai K. C., Lam S. K., Chu K. M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use // *N Engl J Med*. 2002; 346: 2033–2038.
39. Chan F. K., Ching J. Y., Hung L. C. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // *N Engl J Med*. 2005; 352: 238–244.
40. 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: 813–818.
41. 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.
42. 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: 331–337.
43. 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: 1706–1717.
44. 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: 256–260.
45. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // *Drug Safety*. 2006; 29 (9): 769–784.
46. Blume H, Donath F, Warnke A. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // *Drug Safety*. 2006; 29 (9): 769–784.
47. 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: 821–827.
48. Juurlink 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).
49. 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. *JAMA*. March 4, 2009; 301(9): 937-944.

Лікарська взаємодія між інгібіторами протонної помпи та клопідогрелем

I.L. Кляритська, О.В. Максимова

У статті розглянуті механізми взаємодії між інгібіторами протонної помпи та клопідогрелем, а також причини збільшення несприятливих серцево-судинних подій, приведені дані досліджень по даній темі, а також рекомендації експертів по тактиці ведення пацієнтів у даному випадку.

Drug interaction between inhibitors of proton pump and clopidogrel

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova.

The mechanisms of interaction of inhibitors of proton pump and clopidogrel, and also the reasons of increase in adverse cardiovascular events at application of inhibitors of proton pump with clopidogrel are described in the article. The data of studies on the given theme, and also the recommendation of experts about tactics of conducting patients in this case are cited.