



Гастропротекция в практике терапевта: что остается за кадром

Тромбозы играют огромную роль в патогенезе осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому препараты для предупреждения тромбообразования нашли широкое применение в клинической практике. Однако любое вмешательство, направленное на снижение риска тромбообразования, достигается ценой повышения риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Согласно современным рекомендациям профилактическая гастропротекция ингибиторами протонной помпы, в частности препаратом Омез (омепразол), показана всем больным, получающим двойную антиагрегантную терапию или комбинированную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, а также при дополнительных факторах риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вопросам профилактики желудочно-кишечных кровотечений при сердечно-сосудистых заболеваниях был посвящен симпозиум «Гастропротекция в практике терапевта: что остается за кадром», который состоялся 20 ноября 2013 г. в рамках VIII Национального конгресса терапевтов.



Профессор
О.М. Драпкина

Терапия антиагрегантами – одно из самых значительных достижений современной кардиологии. Антиагреганты – это препараты, спасающие жизнь, они вносят огромный социально значимый вклад в борьбу с сер-

Целесообразность профилактического назначения ингибиторов протонной помпы при проведении антитромбоцитарной терапии

дечно-сосудистой смертностью. Однако такая терапия сопряжена с повышением риска кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Проблема профилактики желудочно-кишечных кровотечений при лечении антиагрегантами пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями объединяет терапевтов, кардиологов и гастроэнтерологов. Д.м.н., профессор Оксана Михайловна ДРАПКИНА (кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава

России, Москва) представила оценку риска желудочно-кишечных кровотечений при современной антитромбоцитарной терапии в кардиологии и очертила основные пути снижения этого риска. История антитромбоцитарной терапии началась с открытия аспирина и его антиагрегантных свойств. Еще в 1763 г. английский священник Э. Стоун так писал о белой иве (*Salix alba*): «В Англии произрастает дерево, кора которого является сильно вяжущим средством и очень эффективна для лечения лихорадки и других заболеваний, сопровождающихся периодическими приступами жара».



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с»

В 1829 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин, в 1938 г. синтезирована салициловая кислота, а в 1893 г. Ф. Хоффман, сотрудник компании «Байер», разработал технологию производства ацетилсалициловой кислоты. В 1970 г. выявлена антиагрегантная роль ацетилсалициловой кислоты, и Джон Вэйн, удостоенный в 1982 г. Нобелевской премии, показал, что лечебное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено ингибированием активности фермента циклооксигеназы первого типа (ЦОГ-1) и биосинтеза простагландинов и тромбоксана. Перечень показаний к применению ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в современной кардиологической практике включает мозговые и сердечные катастрофы – инфаркт миокарда в острой стадии, инсульт и транзиторные ишемические атаки. Аспирин нужен больным с хронической ишемической болезнью сердца, после коронарной реваскуляризации, при облитерирующих заболеваниях периферических артерий и других сосудистых заболеваниях. И хотя за последнее время появилось много новых антиагрегантных средств, аспирин широко применялся, применяется и будет применяться.

Говоря о нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), в частности об аспирине, помимо положительных свойств, нельзя не назвать и ряд отрицательных моментов, например, развитие резистентности. Механизм резистентности к аспирину предполагает несколько клинических, клеточных и генетических факторов, которые мы пока не можем оценить у больного в полной мере¹. При этом широко известны слу-

чай, когда, несмотря на проводимую терапию аспирином, у пациентов случались тромбоэмболии и различные тромботические осложнения. Именно поэтому у клиницистов возник интерес к другим антиагрегантам. Недавно появился еще один, как выразилась профессор О.М. Драпкина, «серьезный помощник» – клопидогрел, тиенопиридин второго поколения. Третье поколение тиенопиридинов представлено прасугрелом, тоже многообещающим препаратом. Клопидогрел препятствует тромбообразованию путем ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов; в биоактивации клопидогрела в печени участвуют изоферменты цитохрома P450, в основном CYP2C19, что определяет ряд возможных лекарственных взаимодействий². Основываясь на имеющейся доказательной базе и следуя европейским рекомендациям, в клинической практике мы все чаще отдаем предпочтение двойной антиагрегантной терапии (аспирин в сочетании с клопидогрелом). Учитывая разные механизмы действия ацетилсалициловой кислоты и тиенопиридинов, применение двойной антиагрегантной терапии можно назвать наиболее надежным методом профилактики острого коронарного синдрома и снижения сердечно-сосудистого риска.

Профессор О.М. Драпкина напомнила результаты хорошо известного исследования CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events, 1996), в ходе которого сравнили эффективность и безопасность аспирина и клопидогрела у 19 тысяч больных. Оказалось, что клопидогрел как минимум так же эффективен,

как аспирин, а как максимум, даже более эффективен, поскольку снизил частоту инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти на 8,7% по сравнению с аспирином³. Исследование CAPRIE показало, что при лечении клопидогрелом было на четверть меньше желудочно-кишечных кровотечений и на 41% меньше язв желудка-кишечного тракта ($p < 0,05$), чем при лечении аспирином^{3, 4}. Таким образом, стало ясно, что клопидогрел безопаснее и как минимум равноэффективен аспирину.

Двойная антиагрегантная терапия «аспирин + клопидогрел» изучалась в ряде рандомизированных клинических исследований, результаты которых позволили экспертам рекомендовать ее многим больным: в случаях острого коронарного синдрома без подъема или с подъемом сегмента ST; после чрескожного коронарного вмешательства при стентировании как металлическими, так и лекарственно покрытыми стентами; у больных после аортокоронарного шунтирования или маммарокоронарного шунтирования по поводу острого коронарного синдрома; при наличии резистентности к одному из антиагрегантных препаратов.

В клинической практике встречаются ситуации, когда необходимо применение тройной антиагрегантной терапии. Например, у больных, имеющих абсолютные показания к приему антагониста витамина К варфарина, предлагается при установке стента использовать тройную антиагрегантную терапию: варфарин под контролем международного нормализованного отношения, аспирин 75 мг и клопидогрел 75 мг

¹ Bhatt D.L. NSAIDs and the risk of myocardial infarction: do they help or harm? // Eur. Heart. J. 2006. Vol. 27. № 14. P. 1635–1666.

² Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 4. P. 354–362.

³ CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.

⁴ Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE.

CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events // Drug Saf. 1999. Vol. 21. № 4. P. 325–335.



VIII Национальный конгресс терапевтов
(Москва, 20–22 ноября 2013 г.)

кардиология и ангиология

Таблица. Положительные и отрицательные свойства ацетилсалициловой кислоты как антитромбоцитарного средства

| Параметры эффективности | Нежелательные явления |
|---|---|
| Уменьшение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 23% | НПВП-гастропатия: <ul style="list-style-type: none"> ■ боль в эпигастрии (20–30%); ■ диспепсия; ■ желудочно-кишечные кровотечения (5–8%) |
| Снижение частоты инфаркта миокарда на 36% | Поражения кишки |
| Уменьшение смертности от коронарных осложнений на 15% | Бронхоспазм |
| | Ототоксичность |

(прием клопидогрела рекомендуется в течение 4 недель при установке стента без покрытия и в течение 1 года при установке стента с лекарственным покрытием). В связи с вопросом о назначении тройной антитромбоцитарной терапии профессор О.М. Драпкина коснулась проблем, возникающих при применении новых пероральных антикоагулянтов – ингибиторов Ха фактора (апиксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран). Эти препараты считаются достаточно безопасными и не менее эффективными, чем варфарин. Однако они в том или ином объеме выводятся через почки, поэтому остается спорным вопрос о том, как их применять у больных с почечной недостаточностью. И хотя пероральные антикоагулянты редко вызывают кровотечения, стратегии лечения в случае возникновения кровотечений на их фоне разработаны не достаточно хорошо.

По мнению профессора О.М. Драпкиной, современную антитромбоцитарную терапию, особенно терапию аспирином, можно охарактеризовать как амбивалентную (см. таблицу). На фоне терапии аспирином развиваются такие побочные явления, как НПВП-гастропатия (боль в эпигастрии, дис-

пепсия, желудочно-кишечные кровотечения), поражения кишки, бронхоспазм, ототоксичность. Ингибируя ЦОГ-1, неселективные НПВП не только подавляют синтез тромбоксана, но и снижают уровень простагландинов, которые защищают слизистую оболочку желудка (простагландины стимулируют секрецию слизи, усиливают кровоток в слизистой оболочке, активизируют процессы нормальной регенерации клеток). Очень часто НПВП-гастропатия ведет себя как болезнь-невидимка: в отсутствие болевых симптомов сразу проявляется кровотечением, иногда смертельным. Морфологически НПВП-гастропатия представляет собой субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка и намного реже язвы двенадцатиперстной кишки. Симптоматические изменения желудочно-кишечного тракта иногда появляются сразу после применения аспирина, чаще у пожилых людей, в виде тошноты, либо диареи, изжоги, боли в эпигастрии. Если пациент с язвой желудка сочетает прием аспирина с другими НПВП в высоких дозах, риск желудочно-кишечных осложнений возрастает до 13 раз⁵. Одним из решений проблемы гастротоксичности аспирина

было создание его кишечнорастворимой формы, благодаря которой улучшается переносимость препарата, но при этом побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта остаются. Еще один способ – профилактическое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и проведение эрадикации *Helicobacter pylori* антибиотиками.

В 2008 г. эксперты Американского общества кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF), Американского общества гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) опубликовали согласительный документ (ACCF/ACG/АНА), содержащий рекомендации по уменьшению желудочно-кишечного риска при антиагрегантной терапии и применении НПВП⁶. Согласно консенсусу ACCF/ACG/АНА (2008) пациенты, имеющие в анамнезе язву, желудочно-кишечное кровотечение, получающие двойную антитромбоцитарную терапию или антитромбоцитарный препарат в сочетании с антикоагулянтом, должны получать профилактическую защиту желудочно-кишечного тракта на весь период лечения антитромбоцитарным средством. Профилактика поражений желудочно-кишечного тракта на период двойной антитромбоцитарной терапии либо назначения антиагреганта вместе с антикоагулянтом должна проводиться у пациентов с наличием 2 и более следующих факторов риска: возраст 60 лет и старше, женский пол, азиатская раса, низкая масса тела, понижение или повышение артериального давления, сердечная недостаточность, сниженный клиренс креатинина, кровотечения в анамнезе, ис-

⁵ De Abajo FJ., García Rodríguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations // BMC Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 1. P. 1–8.

⁶ Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 18. P. 1502–1517.



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с»

ходно низкий гемоглобин. Таким пациентам в профилактических целях показано назначение ИПП. В действующих рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2011)⁷ отечественные эксперты, ссылаясь на сильную доказательную базу, собранную ACCF и ACG, советуют назначать ИПП, в частности омега-3, при проведении

двойной антиагрегантной терапии. Среди всех ИПП профессор О.М. Драпкина выделила омега-3 (оригинальный препарат или его дженерик Омега производства компании «Д-р Редди'с») как наиболее часто применяющийся препарат в своем классе с целью гастропротекции. При этом она заметила: хотя и существует определенная настроенность по по-

воду того, что по данным метаанализов ИПП несколько снижают активность клопидогрела, вопрос о том, будем ли мы применять ИПП и какой препарат выберем, мы должны решать так, чтобы не увеличить риск, с одной стороны, тромбообразования и сердечно-сосудистых осложнений, а с другой – желудочно-кишечных кровотечений.

Гастропротекция в практике кардиолога: ответы на острые вопросы

В начале своего доклада д.м.н., профессор Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва) подчеркнул, что тромбозы играют огромную роль в патогенезе осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Именно поэтому в клинической практике широкое применение нашли препараты, предупреждающие тромбообразование. Таких препаратов достаточно много, их можно разделить на антитромбоцитарные, антикоагулянтные и тромболитические. В каждом конкретном случае для профилактики тромбоза клинические рекомендации, основанные на доказательствах, предлагают отдельное решение: лицам без сердечно-сосудистых заболеваний, но с высоким риском их развития рекомендуется аспирин, как и больным с хронической ишемической болезнью сердца; перенесшим инфаркт миокарда предлагается двойная антиагрегантная терапия «аспирин + клопидогрел» в течение года; пациентам после стентирования коронарных артерий также рекомендуется годовая двойная антиагрегантная терапия «аспирин + клопидогрел»;

больным, перенесшим инсульт, советуют назначать аспирин в сочетании с дипиридамолом 400 мг; при фибрилляции предсердий показаны непрямые антикоагулянты, и только при невозможности такой терапии можно назначать двойную антиагрегантную терапию.

На сегодняшний день существуют 4 основные группы антиагрегантов. Из них, по мнению профессора С.Ю. Марцевича, следует выделить блокаторы тромбоксана А₂, а именно классический препарат ацетилсалициловой кислоты, который уже давно называют по торговому наименованию аспирином. Есть более современные препараты – тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамолом, цилостазол) и блокаторы G_{PIIb/IIIa} рецепторов. Значимость антиагрегантов была впервые доказана в известном исследовании ISIS-2 (Second international study of infarct survival, 1988), в ходе которого прием таблеток аспирина 160 мг/сут при остром инфаркте миокарда достоверно снижал смертность по сравнению с плацебо. Эффект простого приема таблеток аспирина в этом исследовании был вполне сопос-



Профессор
С.Ю. Марцевич

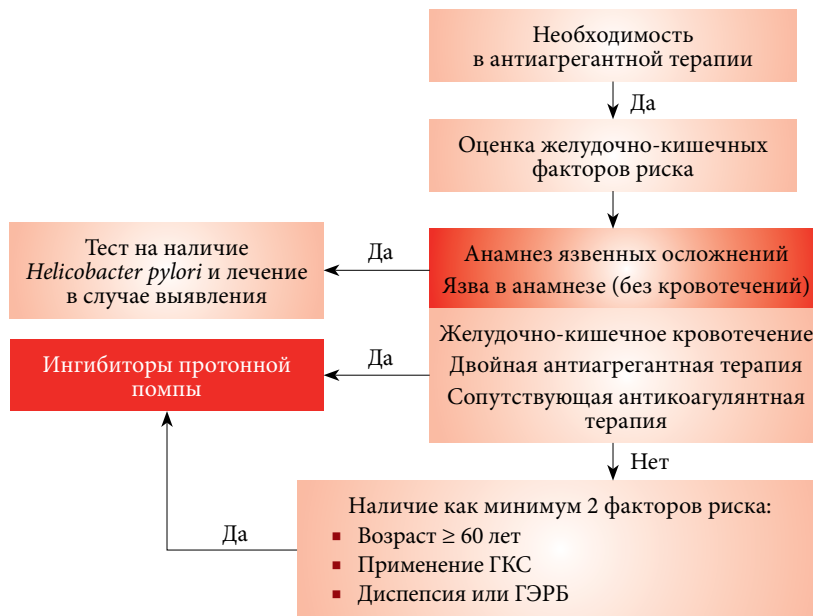
тавим с эффектом тромболитика стрептокиназы⁸.

Прогресс в изучении антиагрегантов шел не по пути противопоставления разных групп препаратов, а путем оценки их совместного использования. В исследовании CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events, 2001) впервые было установлено, что двойная антиагрегантная терапия существенно эффективнее при острых коронарных синдромах, чем монотерапия аспирином. Было показано, что двойная антиагрегантная терапия «клопидогрел + аспирин» достоверно уменьшала вероятность возникновения первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, у пациентов с нестабильной стенокардией⁹. Добавление клопидогрела

⁷ Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК 2011 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 5. Прилож.

⁸ ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. 1988. Vol. 2. № 8607. P. 349–360.

⁹ 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. Vol. 345. № 7. P. 494–502.



Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рисунок. Алгоритм оценки риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с показаниями к назначению антиагрегантной терапии [11]

к аспирину у 45 852 больных с острым инфарктом миокарда в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании COMMIT (Clopidigrel and metoprolol in myocardial infarction trial, 2005) также приводило к достоверному снижению смертности от любых причин (7,5% в группе с добавлением клопидогрела и 8,1% в группе плацебо-контроля)¹⁰.

На сегодняшний день двойная антиагрегантная терапия (сочетание аспирина и тиенопиридинов) стала стандартом у больных с высоким риском тромбозов. Докладчик подчеркнул, что назначения двойной антиагрегантной терапии требуют все формы острого коронарного синдрома, как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST. Больным после ангиопластики также требуется двойная антиагрегантная терапия, которая должна продолжаться около года (если используются стенты с лекарственным покрытием – 12–15 ме-

сяцев, по разным рекомендациям). В то же время следует очень хорошо знать, когда проведение двойной антиагрегантной терапии прямо не показано: при перенесенном инсульте, аортокоронарном шунтировании и фибрилляции предсердий. Тем не менее, если большой фибрилляцией предсердий не может или не хочет принимать антикоагулянты, можно рассмотреть возможность назначения двойной антиагрегантной терапии, при этом следует учитывать, что ее эффективность у таких больных существенно ниже по сравнению с терапией антикоагулянтами.

Как отметил профессор С.Ю. Марцевич, проблемы, связанные с лечением антиагрегантами, хорошо известны: это побочные действия (в первую очередь кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта); неэффективность, обусловленная резистентностью к аспирину или клопидогрелу; высокая стоимость

терапии оригинальными тиенопиридинами. Когда на практике мы оцениваем возможность и целесообразность применения антиагрегантов, тем более двойной антиагрегантной терапии, нам всегда приходится взвешивать ожидаемую пользу и риск. Любое вмешательство, направленное на снижение риска тромбообразования, предполагает угрозу кровотечения. В согласительном документе ACCF/ACG/АНА (2008) частота серьезных кровотечений при назначении аспирина в низких дозах оценивается как 1–2 случая на 1000 пролеченных больных среднего возраста в год, при применении более высоких доз частота кровотечений возрастает⁶. Очевидно, что двойная антиагрегантная терапия всегда более опасна в отношении кровотечений, чем монотерапия антиагрегантом. Так, в исследовании CURE при добавлении клопидогрела к аспирину относительный риск серьезных кровотечений увеличился в 1,38 раза (с 2,7 до 3,7%), небольшие кровотечения возникали в 2 раза чаще, а общее число осложнений, связанных с кровотечением, возросло с 5 до 8,5% (p < 0,001)⁹.

Комментируя разные подходы к снижению риска кровотечений на фоне терапии антиагрегантами, профессор С.Ю. Марцевич исключил возможность отказа от антиагрегантов у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Такие ранее предлагавшиеся способы защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, как, например, профилактическое использование мизопростола, сукральфата, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов, оказались малоэффективными. Единственным высокоэффективным методом профилактики желудочно-кишечных кровотечений на сегодняшний день являются ИПП. В рекомендациях ACCF/ACG/АНА по совместно-

¹⁰ 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. Vol. 366. № 9497. P. 1607–1621.



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с»

му назначению тиенопиридинов и ИПП 2010 г. четко сказано, что ИПП являются предпочтительными лекарственными препаратами для лечения и профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом аспирина или НПВП. При этом упоминается о клинически значимых различиях между препаратами группы ИПП в этом документе не содержится¹¹. Далее профессор С.Ю. Марцевич более подробно остановился на вопросах совместного применения ИПП и антиагрегантов. Несколько лет назад появился ряд вызвавших большой резонанс экспериментальных работ, в которых довольно убедительно было показано наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПП. В частности, в ходе исследования с участием 20 здоровых добровольцев было установлено, что омепразол способен ослаблять действие клопидогрела на агрегацию тромбоцитов¹². В этой связи возникает вопрос, можно ли данные, полученные в эксперименте, переносить в клинику? Докладчик напомнил, что существуют фармакодинамическое (действие обоих препаратов направлено на одно и то же место, определяющее клинический эффект) и фармакокинетическое взаимодействия (лекарственные вещества взаимодействуют на расстоянии от места приложения их действия, изменяя концентрацию в плазме или тканях), которые могут приводить либо к антагонизму (действия препаратов противоположны), либо к синергизму (аддитивное действие или потенцирование эффектов). Фармакокинетические взаимодействия далеко не всегда бывают клинически значимыми. Примени-

тельно к комбинации клопидогрела и ИПП, в том числе омепразола, в рекомендациях ACCF/ACG/АНА (2010) говорится: несмотря на то что, согласно данным фармакокинетических и фармакодинамических исследований, разные ИПП в разной степени угнетают превращение клопидогрела в активную форму, не доказано, что эти различия в действии на суррогатные маркеры трансформируются в значимые различия во влиянии на клинические исходы. Иными словами, вряд ли это взаимодействие клинически значимо.

Следующий важный с практической точки зрения вопрос, какой должна быть тактика практического врача при назначении антиагрегантной терапии. Согласно рекомендации ACCF/ACG/АНА (2010) врач в первую очередь должен определить показания к назначению такой терапии и после этого оценить возможные факторы риска кровотечений (см. рисунок). При язвенном анамнезе рекомендуется тест на *Helicobacter pylori* и эрадикация выявленной инфекции. Назначение ИПП рекомендовано, когда риск кровотечений в соответствии с приведенным алгоритмом представляется очень большим, а именно: у больных с язвой или язвенными осложнениями в анамнезе; у пациентов, перенесших желудочно-кишечное кровотечение; у больных, уже получающих двойную антиагрегантную терапию или сопутствующую антикоагулянтную терапию; при наличии более чем одного фактора риска кровотечений (возраст ≥ 60 лет, применение глюкокортикостероидов, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь).

Для оценки целесообразности и безопасности комбинирован-

ного использования клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии и омепразола у больных ишемической болезнью сердца было проведено исследование COGENT (Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease, 2010)¹³. Безопасность оценивалась как вероятность кровотечений и других побочных явлений, а эффективность выражалась в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений. Частота всех желудочно-кишечных событий в течение 180 дней исследования составила 1,1% в группе применения омепразола и 2,9% в группе плацебо-контроля ($p < 0,001$), частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта также была достоверно ниже в группе пациентов, получавших омепразол. Таким образом, назначение омепразола повышало безопасность двойной антиагрегантной терапии. Частота сердечно-сосудистых событий в группе приема омепразола составила 4,9%, а в группе приема плацебо – 5,7% ($p = 0,96$), то есть клинически значимого взаимодействия между клопидогрелом и омепразолом (снижения антиагрегационного эффекта) в исследовании не выявлено. На основании данных исследования сделан вывод: омепразол не помешал двойной антиагрегантной терапии успешно предотвращать сердечно-сосудистые события, продемонстрировав выраженное профилактическое действие в отношении желудочно-кишечных кровотечений.

Значимость для жизненного прогноза пациента профилактики желудочно-кишечных кровотечений при помощи ИПП в противовес простому прекращению лечения аспирином позволяет

кардиология и ангиология

¹¹ Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/АНА 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/АНА 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // Circulation. 2010. Vol. 122. № 24. P. 2619–2633.

¹² Ferreiro J.L., Ueno M., Capodanno D. et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study // Circ. Cardiovasc. Interv. 2010. Vol. 3. № 5. P. 436–441.

¹³ 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. Vol. 363. № 20. P. 1909–1917.



понять результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного J.J. Sung и соавт. (2010)¹⁴. При эндоскопической диагностике кровотечения из пептической язвы у больных, получавших аспирин в низкой дозе, 78 пациентов продолжили принимать аспирин, а другие 78 пациентов прекратили прием аспирина. Оказалось, что продолжение терапии аспирином хотя и повышало риск повторного кровотечения (частота повторного кровотечения в течение 30 дней составила 10,3% в группе приема аспирина и 5,4% в группе плацебо-контроля), потенциально уменьшало смертность от всех

причин (1,3% в группе приема аспирина и 12,9% в группе плацебо-контроля).

Обобщая вышеприведенную аргументацию, профессор С.Ю. Марцевич привел выдержки из рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению больных в острой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (2012): «Гастропротекция преимущественно с помощью ингибиторов протонной помпы должна рассматриваться при наличии желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе и назначаться больным с такими факторами риска кровотечений, как пожилой возраст,

совместное назначение антикоагулянтов, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, включая аспирин в высоких дозах, а также у больных с инфекцией *Helicobacter pylori*... нет очевидных признаков того, что фармакокинетическое взаимодействие между клопидогрелом и некоторыми ингибиторами протонной помпы имеет значимые клинические последствия. В любом случае преимущества в виде исключения или минимизации вероятности кровотечения у больных с высоким риском перевешивают опасения по поводу фармакокинетического взаимодействия препаратов»¹⁵.

Вместо заключения

Что касается выбора конкретного препарата из группы ИПП, по мнению профессора О.М. Драпкиной, это непростая задача, так как препараты ИПП различаются по ряду параметров. В частности, по силе связывания с протонной помпой, поэтому ИПП в разной степени снижают кислотность. Омепразол, например, снижает pH сильнее, чем лансопризол. Но лансопризол, по некоторым данным, имеет меньшее сродство с цитохромом P450 и, соответственно, меньше влияет на эффект клопидогрела. Как следствие, лансопризол предпочтительнее назначать пожилым пациентам. Профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул, что с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, особенно с учетом результатов исследования COGENT, безусловное предпочтение следует отдавать омепразолу, а из дженериков омепразола можно рекомендовать препарат Омез производства компании «Д-р Редди'с».

Мы уверены в качестве препарата Омез, так как есть данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату; Омез производится в соответствии со стандартами GMP (Good manufacturing practice – надлежащая производственная практика) и зарегистрирован не только в России, но и в США.

В обсуждении, последовавшем после завершения докладов, был также поднят вопрос о продолжительности профилактического применения ИПП. Как отметила профессор О.М. Драпкина, современные международные рекомендации предлагают назначать ИПП в течение всего периода проведения двойной антитромбоцитарной терапии, то есть в течение 12 или 15 месяцев (срок варьирует в зависимости от документа). В целом этот класс препаратов характеризуется высоким профилем безопасности, есть данные литературных источников о безопасном восемнадцатилетнем применении

ИПП. Профессор С.Ю. Марцевич добавил, что на данный момент однозначного ответа на этот вопрос дать нельзя по причине отсутствия соответствующих исследований. Однако очевидно, что при хронических болезнях препарат нужно назначать, пока есть показания.

В заключение профессор С.Ю. Марцевич посоветовал врачам следовать в своей практике рекомендациям ВНОК 2011 «Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний». В этом документе говорится о тех подходах, которые необходимо применять для оценки эффективности и безопасности препаратов при длительной лекарственной профилактике тромбообразования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти рекомендации доступны онлайн. Кроме того, текущие рекомендации по данной проблеме можно посмотреть на независимом сайте Национального общества доказательной фармакотерапии (www.cardiodrug.ru). ☺

¹⁴ Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y. et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. № 1. P. 1–9.

¹⁵ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.