

АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Едемская М.А.
СМ клиника

SAFETY ASPECTS OF ANTIPLATELETS THERAPY OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Edemskaja M. A.
SM clinic

Резюме

**Едемская
Марина Александровна**
Edemskaja Marina A.
Edemskaja.m@gmail.com

Пациенты с метаболическим синдромом находятся в группе риска по развитию тромботических осложнений различной локализации, в первую очередь это касается сердечно-сосудистой системы, в связи с чем с профилактической целью широко применяются антитромбоцитарные препараты. Другой частой проблемой являются заболевания опорно-двигательного аппарата и хроническая боль другой локализации, которые вынуждают пациентов использовать нестероидные противовоспалительные препараты, но их совместный прием значительно повышает риск развития эрозивно-язвенных повреждений и желудочно-кишечных кровотечений. С профилактической и лечебной целью хорошо себя зарекомендовали ингибиторы протонной помпы, но часть из них, в свою очередь, может ослаблять эффект антитромбоцитарных препаратов. Несмотря на множество исследований, окончательного мнения о безопасности комбинации антитромбоцитарных препаратов (тиенопиридинов) и ИПП пока не сложилось.

Ключевые слова: метаболический синдром, антитромбоцитарные препараты, НПВП, ИПП, ингибиторы протонной помпы, цитохром P450 CYP2C 19, побочные эффекты

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 126–134

Summary

Patients with metabolic syndrome are in a risk group of thrombotic complications of various localisation. Firstly it concerns cardiovascular system thus antiplatelet drugs are widely used in order to prevent that. Another frequent problem is locomotor system diseases and chronic pain of other localisation, which compel patients to take NSAIDs, but taking both antiplatelet agents and NSAID greatly increase risk of emerging the ulcers and gastrointestinal bleeding. To prevent and cure such problems the proton pump inhibitors (PPI) have worked well, but some of them, in their turn, may reduce the effect of antiplatelet drugs. Despite many researches the final decision on safety of the combination of antiplatelet drugs (tienopiridins?) and PPI hasn't taken yet.

Keywords: metabolic syndrome, antiplatelet agents, NSAID, PPI, cytochrome P450 CYP2C 19; adverse events;

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 126–134

Введение

Доказано, что метаболический синдром (МС) является протромботическим состоянием [1]: вследствие разнообразных метаболических нарушений наблюдаются изменения гемостаза, затрагивающие как плазменное, так и сосудисто-тромбоцитарное звенья, систему антикоагулянтов и способствующее снижению фибринолиза [2], [3], [4], [5], [6]. Так, например, инсулинорезистентность и снижение выработки инсулина способны вызвать дисфункцию эндотелия и повысить реактивность тромбоцитов [5], а ожирение и гипертриглицеридемия повышают концентрацию и активность ингибитора тканевого активатора плазминогена [7]. На практике это приводит к тому, что у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом в 93,8 % отмечаются протромбогенные сдвиги [7], а частыми осложнениями МС являются острые нарушения артериального кровоснабжения миокарда или головного мозга (инфаркт миокарда,

инсульт) [8]. На основании этих данных, одним из принципов лечения МС является профилактика острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [7], а базовыми лекарственными средствами считаются антитромбоцитарные препараты (антиагреганты). Учитывая значительные преимущества антитромбоцитарной терапии (так, например, регулярный прием антитромбоцитарных препаратов (АТП) у пациентов высокого риска уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений на 25 % [9]), препараты данной группы включены во все авторитетные клинические руководства [10], [11], [12], [13] и являются неотъемлемой частью комплексной терапии и профилактики для очень многих категорий сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время препараты данной группы применяются как в urgentных ситуациях (при развитии острого коронарного синдрома (ОКС), или при необходимости проведения чрескожного коронарного

вмешательства, особенно при стентировании), так и для длительной терапии, и перечень показаний для назначения АТП продолжает расширяться.

Еще одной самой назначаемой группой ЛС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), чьи основные эффекты (противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий) нашли широкое применение у пациентов с МС, часто страдающих от заболеваний опорно-двигательного аппарата или хронической боли другого происхождения.

Нередки ситуации, когда пациенты принимают АТП и НПВП одновременно. Так, по данным одного из исследований, выявлено, что более 50 % пациентов на фоне постоянного приема АСК так же принимают селективные НПВП [14]. Но, несмотря на бесспорно положительные характеристики препаратов данных групп, они имеют и серьезные негативные эффекты, в т.ч. и общий побочный эффект в виде повышенного риска кровотечений и эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта. Например, при приеме НПВП повреждение верхних отделов ЖКТ встречается у ¼ пациентов,

из них в 40 % случаев диагностировались язвы [15]. Риск неблагоприятных событий со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме даже низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) возрастает в 2–4 раза [16], [17], а риск кровотечений на фоне приема клопидогрела сравним с таковым при приеме АСК [18], [19]. Так же не вселяет оптимизма тот факт, что при совместном приеме этих препаратов риск кровотечения дополнительно возрастает [9], [20]. Другими серьезными факторами риска, повышающими вероятность развития ЖК-кровотечения, являются наличие в анамнезе язвенной болезни (особенно осложненной кровотечением), возраст старше 60 лет [21], что так же не редкость у пациентов с МС.

Зная это, некоторые врачи, опасаясь развития столь серьезных осложнений, отказываются от назначения данной комбинации, в особенности у пациентов из группы повышенного риска. Однако, вдумчивый, индивидуальный подход, учитывающий факторы риска и современные рекомендации позволят сделать все возможное для снижения риска побочных эффектов до минимума.

Механизм повреждающего действия НПВП

В основе развития НПВП поражений ЖКТ лежит изменение баланса защитных и агрессивных механизмов в верхних отделах ЖКТ. Осуществляется это 2 способами: прямым (контактным) и системным.

1. Прямое (контактное) действие НПВП на ЖКТ. Обычно развивается в течение первых дней приема НПВП [22].
2. Системное действие НПВП на ЖКТ. НПВП ингибируют циклооксигеназы- ферменты, участвующие в синтезе биологически активных веществ (простагландинов, простаглицина, тромбоксанов), которые регулируют различные функции организма (тонус гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов, секрецию слизи и кислоты в желудке, отвечают за гипералгезию и пирогенный эффект).

Как следствие такого воздействия возникают нижеперечисленные нарушения:

- Уменьшается синтез слизи и бикарбонатов;
- разрушение мукополисахаридов, дезорганизация желудочного сурфактанта;
- нарушению плотности соединения между эпителиальными клетками;
- нарушению микроциркуляции в подслизистом слое и ишемии;
- нарушению процессов репарации слизистой.

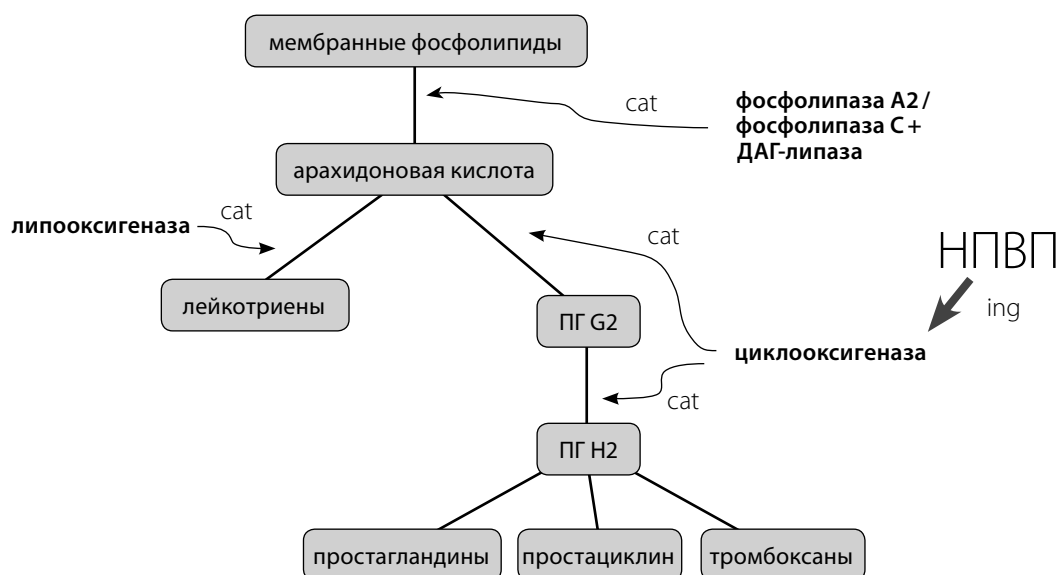


Рисунок 1.
Место НПВП в цикле метаболизма арахидоновой кислоты (cat- катализирование, ing- ингибирование).

Особенности АСК

- Даже низкие дозы АСК в 2–4 раза повышают риска развития осложнений со стороны органов ЖКТ [16], [17].
- Повреждающая способность АСК имеет прямой дозозависимый эффект: риск повреждения слизистой оболочки увеличивается пропорционально нарастанию дозировки [16], [23], [24]. Так, с увеличением дозы АСК от 75, 150 до 300 мг в сутки у пожилых больных риск возникновения кровотечения составил 2,3, 3,2 и 3,9 соответственно [16]. В целом, в отношении сердечно-сосудистых событий высокие дозировки не показали дополнительных преимуществ перед низкими [25], [26]. Однако, согласно недавнему исследованию по оценке эффективности АСК через 1 и 3 месяца после аорто-коронарного шунтирования, менее эффективное ингибирование активации

тромбоцитов было зафиксировано в дозе АСК 75 мг 1 р/сут по сравнению со 160 мг 1 р/сут либо 75 мг 2 р/сут на сроке до 3 месяцев после вмешательства [27]. В связи с этим можно было бы порекомендовать прием минимально эффективных доз, однако, различные исследования не продемонстрировали четких преимуществ какой-то конкретной дозы, так что на сегодняшний день оптимальная дозировка АСК не определена. В целом, фигурируют 2 основные дозировки: 75 мг/сутки [23] и не более 81 мг/сут [9].

- Использование кишечнорастворимых или забуференных форм препарата не имеет прямых доказательств их менее выраженного влияния на вероятность кровотечений из ЖКТ [28], [29], [30], [31], что связано с наличием как прямого, так и системного действия АСК.

АСК + НПВП

- Совместный прием АСК и НПВП повышает риск повреждения СО, даже в случае использования селективных НПВП. Так, согласно данным зарубежных исследователей, при использовании комбинации АСК + неселективный НПВП ежегодный риск развития осложнений со стороны ЖКТ составляет 5,6%, а комбинация АСК с коксибами не только не обеспечивает дополнительной

гастропротекции, но и увеличивает риск до 7,5% в год [32]. У пожилых комбинация НПВП + АСК была связана с возрастанием риска желудочно-кишечных поражений в 3,8–5,6 раз по сравнению с монотерапией АСК [33].

- Совместный прием НПВП с АСК способен снизить антитромбоцитарную активность последней [34].

Механизм повреждающего действия тиаенопиридинов

При агрегации тромбоцитов происходит выделение ростовых факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста и пр.), которые стимулируют ангиогенез, способствующий заживлению повреждений слизистой. Точкой приложения тиаенопиридинов является ингибирование агрегации тромбоцитов через рецепторы P2Y₁₂, что влечет за собой снижение выработки ростовых факторов. Таким образом, препараты этой группы не оказывают прямого токсического влияния на слизистую оболочку, но способствуют замедлению заживления повреждений слизистой, вызванных другими повреждающими факторами: лекарственными препаратами или инфекцией *Helicobacter pylori*.

В настоящее время на российском рынке представлены 2 препарата из группы тиаенопиридинов: клопидогрел и тикагрелор (у тиклопидина в 2009 г. закончилось действие регистрационного удостоверения на территории РФ, у прасутрела- в 2016;

кангрелор- по состоянию на 2016 год компания не планировала вывод препарата на российский рынок (по данным российских источников [35]); информации по появлению эпигрела нет).

- Клопидогрел является пролекарством, образование активного метаболита происходит в печени через цитохром P450, главным образом за счет его изоформы CYP2C19, меньшую роль играют изоформы CYP3A4, CYP1A2, CYP1A5, CYP2B6 и CYP2C9 [36], [37], [38], [39]. Участие в метаболизме через CYP2C19 обеспечивает препарату ряд межлекарственных взаимодействий, способных снизить эффективность перехода в активный метаболит, и, как следствие, уменьшает анти-тромбоцитарный эффект клопидогрела в целом.
- Тикагрелор – активен самостоятельно и в виде основного метаболита AR-C124910XX, образование которого происходит через изофермент CYP3A4.

Двойная антитромбоцитарная терапия и НПВП

С целью повышения антитромбоцитарного эффекта часто используется комбинация АСК+ тиаенопиридин, так называемая «двойная анти-тромбоцитарная терапия» (ДАТ) [12], [40], [41]. В то же время ДАТ (АСК + клопидогрел) увеличивает риск нежелательных ЖК явлений (кровотечения) в 2–3

раза по сравнению с монотерапией АСК [42], [43], [44], [45], [46], а при добавлении к двойной анти-тромбоцитарной терапии НПВП, риск становится еще выше [41], делая прием НПВП дополнительным фактором риска [20], [35], [47].

Профилактика

Пациенты, принимающие комбинацию АТП + НПВП, относятся к группе высокого риска по

развитию осложнений со стороны ЖКТ, что требует проведения гастропротекции [9].

Для профилактики не эффективно:

- Назначение селективного НПВП. Несмотря на то, что у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений при изолированном приеме селективных НПВП реже вызывают повреждения, чем неселективные в сочетании с ингибитором протонной помпы [48], коксибы при сочетании с АСК, как и неселективные НПВП, усиливают ulcerогенный эффект (см. раздел АСК+ НПВП). Кроме того, селективные НПВП обладают большей опасностью в отношении нежелательных СС-явлений, в связи с чем из-за увеличения риска ишемических событий рекомендовано избегать их назначения при ОКС [11], [49], [50].
- Выбор специальных форм АСК: покрытых кишечнорастворимой оболочкой, либо буферных. Не показало своих преимуществ перед обычными формами (см. раздел Особенности АСК).
- Замена АСК на клопидогрел: по эффективности профилактики ЖК-событий проигрывает комбинации АСК + ИПП [34], [51], [52].
- Синтетические простагландины (мизопростол): показал хорошие результаты в профилактике и лечении поражений ЖКТ на фоне приема АСК, но имеет большой спектр побочных эффектов, что значительно ограничивает его применение [53], [54].
- Антациды: не оказывают значимого профилактического эффекта [55].
- Сукральфат: эффективен только в отношении язв 12-пк, не влияя на язвы желудка [9].
- Антагонисты H_2 -рецепторов: так же в большинстве случаев не воздействуют на язвы желудка [21].

Неоднозначные данные:

- Прием низких доз АСК. Не избавляет от риска осложнений со стороны ЖКТ, но использование неопределенной минимально эффективной дозы (75–81 мг/сут) позволяет минимизировать вероятность повреждения слизистой (см. раздел Особенности АСК).

Рекомендуется:

- Взвешенно подходить к назначению сопутствующих препаратов, способных повышать риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ [51].
- Снизить факторы риска: при наличии инфекции *H. pylori* проведение эрадикационной терапии [9], [23], [48]. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, использование АСК и НПВП повышает риск язвенной болезни [56]. По данным исследований, после эрадикации *H. pylori* вероятность кровотечений на фоне терапии АТП у больных с язвенным анамнезом становится равной той, что у больных без язвенного анамнеза [23].
- Назначение ИПП. Согласно рекомендациям ACCF/ACG/АНА, ИПП являются препаратами выбора для терапии и профилактики гастроинтестинальных осложнений вследствие сочетанного приема АСК+ НПВП [9], [35], [51], [57].
- Назначение ИПП показано при совместном приеме ДАТ+ НПВП [9], [10], [21], [51], данная комбинация позволяет уменьшить риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ [10], [58], [59].

Перспективно:

- Ребамипид показал хорошие результаты в профилактике НПВП-ассоциированных повреждений слизистой оболочки ЖКТ [60], [61]. Кроме того, в свежем исследовании на мышах продемонстрировано, что ребамипид эффективно замедляет развитие атеросклероза, а так же артрита и других воспалительных заболеваний, связанных с ожирением [62], [63].

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)- лекарственные препараты, предназначенные для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ за счет снижения продукции соляной кислоты посредством блокирования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка протонного насоса- H^+/K^+ -АТФазы.

Метаболизм ИПП проходит в печени через изоформу CYP2C 19 фермента P450, но часть этих препаратов так же являются сильными ингибиторами данного изофермента, что способствует развитию большого числа межлекарственных взаимодействий, в т.ч. с АТП.

Комбинация ИПП + АСК + НПВП

ИПП доказали свою эффективность как для профилактики, так и для лечения гастро-дуоденальных повреждений, вызванных приемом АСК [64] и других НПВП [48], [65], в связи с чем ИПП являются

предпочтительными средствами для профилактики и лечения НПВП-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений [9].

Комбинации ИПП + Клопидогрел+ НПВП; ИПП + ДАТ

Данная комбинация требует особого внимания, поскольку имеется высокая вероятность развития межлекарственного взаимодействия, которое может привести к ослаблению антитромбоцитарного

эффекта клопидогрела [41]. Связано это с тем, что данный препарат трансформируется из пролекарства в активный метаболит через изофермент CYP2C 19, так же как и ИПП, которые

Таблица 1.
Особенности фармакокинетики и межлекарственного взаимодействия основных представителей тиаенопиридинов с ИПП.

Препарат	Биотрансформация в активный метаболит	Изофермент	Конкуренция с ИПП
Клопидогрел	+	CYP2C 19	+
Тикагрелор	+/-	CYP3A4	-

метаболизируются преимущественно через эту изоформу (реже через CYP3A4 и другие) [66], [67]. Как уже упоминалось выше, кроме конкуренции за изофермент, часть ИПП способны ингибировать его активность [68].

Для тикагрелора значимых межлекарственных взаимодействий с ИПП выявлено не было, поскольку он является активным лекарством, способным действовать, минуя изофермент CYP2C 19 [69]. Особенности фармакокинетики присутствующих на российском рынке тиаенопиридинов представлена в таблице 1.

К сильным ингибиторам изофермента CYP2C 19 относят омепразол и его S-изомер эзомепразол – их метаболизм осуществляется преимущественно через эту изоформу, слабыми считаются лансопразол, декслансопразол, рабепразол и пантопразол [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], их метаболизм осуществляется через ту же либо другие изоформы.

Несмотря на хорошую теоретическую базу, практические результаты при анализе взаимодействия между клопидогрелом и ИПП оказываются противоречивыми: часть исследований подтверждает наличие негативного влияния ИПП на антитромбоцитарное действие клопидогрела, другие, наоборот, показывают, что никакой разницы между монотерапией клопидогрелом и сочетанием с ИПП не имеется.

S.G. Goodman и др., и Q. Niu и др, показали, что конкретные ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол) уменьшают антитромбоцитарный эффект при совместном приеме с клопидогрелем [77], [78], несколькими годами позже G. Weisz и др, так же продемонстрировали снижение эффекта клопидогрела и повышение риска побочных эффектов на фоне приема омепразола и эзомепразола [79]. В других работах различные ИПП сравнивались между собой: выявлено, что пантопразол и рабепразол в меньшей степени снижали активность клопидогрела, чем омепразол и эзомепразол [80], [81]. В то же время двойными слепыми рандомизированными исследованиями COGENT и TRITON TIM1 продемонстрировано, что омепразол не приводил к повышению риска СС событий [82], [83]. Так же сравнивались и разные типы исследований: в наблюдательных исследованиях использование ИПП как класса было связано с худшими клиническими исходами у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема ST, а по результатам небольшого количества рандомизированных клинических исследований омепразол не показал разницы в ишемических событиях по сравнению с плацебо [84].

Не внесла ясности и работа W Matthew и соавт., 2015 г, в которой проанализированы данные наблюдательных исследований по комбинации ДАТ с различными ИПП у пациентов со стабильной

ИБС и пациентов с ОКС после выписки по комбинированной конечной точке смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний или по всем причинам, ИМ без смертельного исхода и инсульта спустя 1 год [85]. Полученные результаты представлены ниже в таблице 2.

Получив такие данные, авторы обращают внимание на то, что ИПП, ранее считавшиеся безопасными для одновременного применения с клопидогрелом, были связаны с повышенным риском нежелательных сердечно-сосудистых явлений, рекомендуя в дальнейшем проведение рандомизированных контролируемых исследований или мета-анализов на уровне пациентов для оценки безопасности одновременного применения ИПП и клопидогрела у пациентов с ИБС [86].

Одна из версий происходящего появилась по результатам международного рандомизированного клинического исследования PLATO, в котором оценивался эффект клопидогрела и тикагрелора у пациентов с ОКС. Результаты оказались неожиданными: применение ИПП, а также желудочно-кишечных средств, отличных от ИПП, в комбинации с обоими антиагрегантами увеличивало частоту неблагоприятных исходов по сравнению с отсутствием ИПП, что может свидетельствовать о том, что назначение ИПП – это показатель повышенного риска, а не причина нежелательных сердечно-сосудистых явлений, поскольку чаще пациенты, принимавшие ИПП, имели большее количество сопутствующих заболеваний, что, вероятно, и способствовало развитию нежелательных СС эффектов [87], [88], [89].

Все эти годы позиция организаций так же не отличалась единством. С 2009 года FDA заявляло об опасности сочетания ИПП с клопидогрелем, но в отечественных «Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике» от 2011 года вопрос о выборе конкретного ИПП даже не был затронут. В 2013 году в США вышло руководство, посвященное гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в котором пациентам, принимающим клопидогрел, не рекомендовался перерыв приема ИПП, т.к. повышенного риска возникновения нежелательных СС событий не выявлено, обсуждения конкретных ИПП так же не было [90]. В настоящее время FDA предлагает избегать назначения омепразола и эзомепразола пациентам, принимающих клопидогрел [91]. Данные изменения уже были внесены в официальную инструкцию к клопидогрелу, в российском варианте рекомендуется заменить их на «ингибитор протонной помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C 19, такой как пантопразол и лансопразол» [36]. В 2017 г Объединением Европейских гастроэнтерологов (UEG) опубликована статья «Ошибки в назначении ИПП и как их избежать», в которой подчеркивается

ИПП	Количество исследований и пациентов в группах	ОР [95 % ДИ]	Примечание
Омепразол	6 [10201]	1,16	Выраженная гетерогенность
Эзомепразол	6 [11200]	1,27	Выраженная гетерогенность
Лансопразол	5 [4681]	1,29	Выраженная гетерогенность
Пантопразол	6 [15620]	1,38	Выраженная гетерогенность

Таблица 2.

Сравнительная характеристика безопасности совместного приема ДАТ и разных ингибиторов протонной помпы.

необходимость назначения ИПП при приеме ДАТ или монотерапии АТП при наличии факторов риска, но без указания безопасных препаратов в связи с отсутствием убедительных доказательств наличия межлекарственных взаимодействий [92].

В настоящий момент общая тенденция направлена на выбор более слабых ингибиторов изофермента CYP2C9 (пантопразол, рабепразол, декслансопразол) либо замене клопидогрела на иной тиенопирин [70], [73], [75], [93], [94]. Отдельные

авторы предлагают альтернативный способ – увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут [95].

Продолжают появляться новые данные о межлекарственных взаимодействиях (например, о негативном влиянии ИПП на антиагрегантный эффект АСК [69], [96]), что является очередным подтверждением необходимости поиска безопасных комбинаций антитромбоцитарных препаратов с другими группами лекарственных средств.

Литература

- Берковская М. А., Бутрова С. А. Метаболический синдром как протромбогенное и провоспалительное состояние: влияние терапевтических мероприятий. Ожирение и метаболизм, 2009, № 4.
- Нейфельд И. В., Рогожина И. Е., Скупова И. Н., Бобылева И. В. Интегральная оценка системы гемостаза при постменопаузальном метаболическом синдроме. Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2012, № 12, т. 2.
- Сумеркина В. А., Чулков Вл. С., Чулков В. С. Состояние системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом. Здоровье и образование в XXI веке, 2014, № 16 (4), С. 85–88.
- Aburto-Mejía E, Santiago-Germán D, Martínez-Marino M, et al. Hypofibrinolytic State in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Aggravated by the Metabolic Syndrome before Clinical Manifestations of Atherothrombotic Disease. BioMed Research International, 2017;2017:6519704. doi:10.1155/2017/6519704.
- Paneni F, Cosentino F. Diabetes and Cardiovascular Disease: AGuideto Clinical Management. – Springer International Publishing Switzerland, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-17762-5_1.
- Perez-Campos-Mayoral L., Pérez-Campos E., Zenteno E., et al. Better detection of platelet aggregation in patients with metabolic syndrome using epinephrine and ADP. Diabetol Metab Syndr, 2014 Aug 29;6(1):93. doi: 10.1186/1758-5996-6-93.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013.
- Суслина З. А., Танащян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. – М.: Медицинская книга, 2005. – С. 248.
- 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. Circulation, 2008; 118: 1894–1909; J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 1502–17.
- Amsterdam E. A., Wenger N. K., Brindis R. G., Casey D. E., et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (published online ahead of print September 23, 2014). Circulation, doi: 10.1161/CIR.000000000000134.2014 NSTE-ACS Clinical Practice Guidelines.
- Deepak T., Giugliano R. P. Management of ST-segment elevation myocardial infarction: Comparison of the updated guidelines from North America and Europe. Am Heart J., 2009 Nov;158(5):695–705. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.023.
- Kohl P., Windecker S., Alfonso F., Collet J. P., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg, 2014 Oct;46(4):517–92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366. Epub 2014 Aug 29.
- Rydén L., Grant P. J., Anker S. D., Berne C., et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J, 2013 Oct;34(39):3035–87. doi: 10.1093/eurheartj/ehd108. Epub 2013 Aug 30.
- Cox ER, Frisse M, Behm A, Fairman KA. Over-the-counter pain reliever and aspirin use within a sample of long-term cyclooxygenase 2 users. Arch Intern Med, 2004, 164: 1243–1246. 10.1001/archinte.164.11.1243.
- Цурко В. В., Шавловская О. А., Фокина Н. М. НПВП – что изменилось за последние 10 лет? ПМЖ, 2014, № 27, с. 1980.
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ, 1995; 310: 827–830.
- Yeomans N. D., Lanas A. I., Talley N. J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. Aliment Pharmacol Ther, 2005; 22: 795–801.
- Hansen M. L., Sørensen R., Clausen M. T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with

- warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1433–1441.
19. *Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M. T., et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006; 55: 1731–1738.
 20. *Hallas J, Dall M, Andries A, et al.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*, 2006;333:726. doi: 10.1136/bmj.38947.697558.AE.
 21. Каминный А. И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы. *Лечащий врач*, 2008, № 7, С. 1–6.
 22. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под ред. А.В. Шаброва, Ю.П. Успенского. – СПб: ИнформМед, 2013.
 23. Зеленская Е. М., Слепухина А. А., Кох Н. В., Анарцин К. А., Лифшиц Г. И. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы). *Фармакогенетика и фармакогеномика*, 2015, № 1, с. 12–19.
 24. *Serebruany 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.
 25. 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.
 26. *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.
 27. *Ivert T., Dalén M., Ander C., Stålesen R., et al.* Platelet function one and three months after coronary bypass surgery in relation to once or twice daily dosing of acetylsalicylic acid. *Thromb Res*, 2017 Jan;149:64–69. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.018. Epub 2016 Nov 21.
 28. *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.
 29. *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.
 30. *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.
 31. *Korte W., Cattaneo M., Chassot P.-G. et al.* Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ASARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb. Haemost.*, 2011. Vol. 105, № 5. P. 743–749.
 32. *Johnson D. A.* Upper GI risks of NSAIDs and antiplatelet agents: key issues for the cardiologist. *Rev Cardiovasc Med*, 2005; 6, Suppl 4: S 15–22.
 33. *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.
 34. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Иващенко В. Т., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология, 2015; 9(1):4–23. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 35. <http://antitromb.ru/?news=кангрелор-не-будет-в-ближайшее-время-п-сообщение-об-отсутствии-кангрелора-на-российском-рынке-в-ближайшем-будущем>.
 36. Официальная инструкция к препарату «Плавикс» на территории РФ.
 37. *Cresci S., Depta J. P., Lenzini P. A., Li A. Y., et al.* Cytochrome P450 Gene Variants, Race, and Mortality Among Clopidogrel Treated Patients Following Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2014; DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000303.
 38. *Kazui M., Nishiya Y, Ishizuka T. et al.* Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug. Metab. Dispos*, 2010, Vol. 38, p. 92–99.
 39. *Ma TKW, Lam YY, Tan VP, Yan BP.* Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions? *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72(4):697–706.
 40. *Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L. M., et al.* On behalf of the MATCH Investigators. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): Study design and baseline data. *Cerebrovasc. Dis*, 2004; 77: 253–261.
 41. *Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J. P., et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014 Oct;46(4):517–92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366. Epub 2014 Aug 29.
 42. *Bhatt D. L., Fox K. A. A., Hacke W. et al.* For the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1706–1717.
 43. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, Vol. 345, p. 494–502.
 44. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. Vol. 366. P. 1607–1612.
 45. The ACTIVE Investigators (2009) Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 360: 2066–78.
 46. *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. Vol. 345. P. 494–502.

47. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 2014;147:784–92. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.007.
48. Ивашкин В. Т., Шентулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *РЖГТК*, 2014;19(6):89–94.
49. Российские рекомендации. ВНОК. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; тр.: 415–500.
50. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013 Jan 29;127(4):529–55. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742c84. Epub 2012 Dec 17.
51. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (6), прил. 2.
52. 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.
53. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*, 2014 Jul;8(4):371–9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371. Epub 2013 Dec 24.
54. Oh Yuong Lee, Dae-Hwan Kang, Dong Ho Lee, et al. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment. *Arch. Pharm. Res*, 2014, vol. 37, p. 1308–1316.
55. Jan C Becker, Wolfram Domschke, Thorsten Pohle. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol*, 2004 Dec; 58(6): 587–600.
56. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Gisbert J.P., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017 Jan;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288. Epub 2016 Oct 5.
57. Исаков Б. С., Кадирова Ф., Абдилова Д., Амзеева Т., и др. Гастродуоденальные риски антиагрегантной терапии при остром инфаркте миокарда. *International Scientific and Practical Conference “WORLD SCIENCE”*, 2015, № 4(4), Vol.2.
58. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*, 2011;141:71–9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.049.
59. Trenk D. Proton pump inhibitors for prevention of bleeding episodes in cardiac patients with dual antiplatelet therapy – between Scylla and Charybdis?. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009;47:1–10. doi: 10.5414/CP47001.
60. Kim HK, Kim JJ, Kim JK, Han JY, et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*, 2007;52(8):1776–82.
61. Мороз Е. В., Каратеев А. Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология, 2016; 10(4):97–105.
62. Jhun J, Kwon J-E, Kim S-Y, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. *PLoS ONE*, 2017;12(2): e0171674. doi:10.1371/journal.pone.0171674.
63. Драккина О. М., Корнеева О. Н. Поражения тонкой кишки при применении нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарной терапии. Подходы к профилактике и лечению. *Терапевтический архив*, 2016;88(12): 133–139.
64. 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.
65. James M Scheiman. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013; 15(Suppl 3): S5.
66. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M., et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012 Sep; 68(9): 1267–1274.
67. Wedemeyer RS1, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*, 2014 Apr;37(4):201–11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0.
68. Бордин Д. С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ?. *Медицинский альманах*, 2010, № 1(10) март, с. 127–130.
69. Würtz M, Grove E.L. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol*, 2017;906:325–350.
70. Zou D., Goh KL. An East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016 Dec 26. doi: 10.1111/jgh.13712. (Epub ahead of print).
71. Шух Е. В., Сычев Д. А. Безопасность пантопразола с позиций лекарственного взаимодействия. *РЖГТК*, 2012, т. 22, № 5, с. 4–12.
72. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*, 2011;89:65–74.
73. Collet JP, Hulot JS, Abtan J, et al. Prasugrel but not high dose clopidogrel overcomes the lansoprazole neutralizing effect of P2Y12 inhibition: results of the randomized DOSAPI study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014;70:1049–1057.
74. Frelinger AL, 3rd, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dextansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:1304–1311.
75. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*, 2008;48:475–484.
76. Qi F., Zhu L, Li N., Ge T., et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents*, 2017 Apr;49(4):403–409. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.025. Epub 2017 Jan 31.
77. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators: association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the

- platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*, 2012;125:978–986.
78. Niu Q., Wang Z., Zhang Y., Wang J., et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016 Aug 10. pii: 1074248416663647. (Epub ahead of print).
 79. Weisz G., Smilowitz N. R., Kirtane A. J., Rinaldi M. J., et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: The ADAPT-DES study. *Circ. Cardiovasc. Interv*, 2015;8: e001952.
 80. Harvey A., Modak A., Dery U., Roy M., et al. Changes in CYP2C19 enzyme activity evaluated by the ((13) C)-pantoprazole breath test after co-administration of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention and correlation to platelet reactivity. *J. Breath Res*, 2016;10:017104. doi: 10.1088/1752-7155/10/1/017104.
 81. Yucel E., Sancar M., Yucel A., Okuyan B. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. *Expert Opin Drug Safe*, 2016;15:223–36. doi: 10.1517/14740338.2016.1128413.
 82. Vaduganathan M., Cannon C. P., Cryer B. L., Liu Y., et al. Efficacy and safety of proton-pump inhibitors in high -risk cardiovascular subsets of the COGENT trial. *Am.J. Med*, 2016;129:1002–1005. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042.
 83. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009;374:989–997.
 84. Melloni C., Washam J. B., Jones W. S., Halim S. A., Hasselblad V., Mayer S. B., Heidenfelder B. L., Dolor R. J. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: Systematic review. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2015;8:47–55. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177.
 85. Sherwood M. W., Melloni C., Jones W. S., Washam J. B. Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*, 2015;4: e002245/.
 86. Levine G. N., et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.
 87. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*, 2015;2 doi: 10.1136/openhrt-2015-000248.
 88. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*, 2016; 14: 179.
 89. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012;5:680–688.
 90. Goodman S.G.I., Clare R., Pieper K. S., Nicolau J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Circulation*, 2012 Feb 28;125(8):978–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912. Epub 2012 Jan 18.
 91. Medication Guide Plavix® (PLAV-iks) (clopidogrel bisulfate) tablets.
 92. Mistakes in the use of PPIs and how to avoid them. <https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-alcoholic-liver-disease-and-how-to-avoid-them-copy-1/>.
 93. Маев И. В., Самсонов А. А., Годилю-Годлевский В. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. *Клиническая медицина*, 2013, № 5, С. 15–21.
 94. Guérin A., Mody R., Carter V., Ayas C. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication. *PLoS One*, 2016 Jan 4;11(1): e0145504. doi: 10.1371/journal.pone.0145504. eCollection 2016.
 95. Mocerì P, Doyen D, Cerboni P, Ferrari E. Doubling the dose of clopidogrel restores the loss of antiplatelet effect induced by esomeprazole. *Thromb Res*, 2011;128:458–462.
 96. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013;34:1708–1713.