

# Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел

Д.И.Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

Одним из актуальных вопросов рациональной фармакотерапии в современной клинической практике с позиций коморбидности и лекарственной безопасности являются лекарственные взаимодействия. Антиагрегантная терапия представлена большим спектром препаратов, наиболее применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел. Для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании антитромбоцитарной терапии рекомендован прием ингибиторов протонной помпы. В статье рассмотрены особенности совместного применения клопидогрела и разных ингибиторов протонной помпы, а также результаты метаанализа по этой проблеме лекарственного взаимодействия, опубликованного в 2016 г.

**Ключевые слова:** лекарственные взаимодействия, клопидогрел, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, Разо.

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Актуальные лекарственные взаимодействия: в фокусе – ингибиторы протонной помпы и клопидогрел. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 45–48.

## REVIEW

### Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Abstract

Drug interactions are one of the topical issues of rational pharmacotherapy in modern clinical practice from the standpoint of comorbidity and drug safety. Anti-aggregant therapy is represented by a wide range of drugs, the most commonly used in clinical practice are acetylsalicylic acid and clopidogrel. To reduce the risk of formation of gastrointestinal complications with the use of antiplatelet therapy, the use of proton pump inhibitors is recommended. The article discusses the features of the joint use of clopidogrel and various proton pump inhibitors, as well as the results of a meta-analysis on this drug interaction problem, published in 2016.

**Key words:** drug interactions, clopidogrel, proton pump inhibitors, rabeprazole, Razo.

**For citation:** Trukhan D.I. Topical drug interactions: in focus proton pump inhibitors and clopidogrel. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology): 45–48.

Одним из актуальных вопросов рациональной фармакотерапии в современной клинической практике с позиций коморбидности и лекарственной безопасности являются лекарственные взаимодействия [1, 2].

Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к необходимости широкого применения антиагрегантной терапии. Антиагрегантная терапия в настоящее время представлена довольно большим спектром препаратов, однако самыми широко применяемыми в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел [3–5].

У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в целом ряде ситуаций рекомендовано проведение комбинированной антиагрегантной терапии с использованием средств, имеющих разные механизмы влияния на тромбоцитарное звено гемостаза, позволяющие достичь синергического антитромбоцитарного эффекта. В рамках комбинированной антитромбоцитарной терапии наиболее изучаемым из вариантов является комбинация АСК с клопидогрелом, которую часто называют двойной антитромбоцитарной терапией [6–8]. Для уменьшения рисков формирования желудочно-кишечных осложнений при использовании антитромбоцитарной терапии рекомендован прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) [9, 10].

Вместе с тем в исследованиях последнего десятилетия часто упоминается, что одновременное использование клопидогрела и ИПП способствует повышению риска возникновения тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость по-

вторных коронарных вмешательств и коронарогенная смерть [11–13]. В этой связи актуален анализ возможного дифференцированного применения ИПП у пациентов, получающих антиагрегантную терапию с использованием клопидогрела [14–17].

Ключом к пониманию возможного межлекарственного взаимодействия клопидогрела и ИПП являются их фармакодинамические характеристики. Клопидогрел селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса GPIIb/IIIa, угнетая, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным аденозиндифосфатом. Не влияет на активность фосфодиэстеразы. Клопидогрел является пролекарством, и его биотрансформация в активный тиольный метаболит проходит в печени под действием системы микросомальных ферментов цитохрома P450 с участием следующих его изоформ: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 [3, 18–21].

При этом ведущее место в метаболизме клопидогрела занимает изоформа CYP2C19, которая участвует в трансформации препарата как в его промежуточный (2-оксиклопидогрел), так и в активный (тиольное производное) метаболит [20, 21].

Сульфенамид с помощью дисульфидных связей ковалентно связывается с цистеиновыми группами протонной помпы, что приводит к ингибированию H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-аденозинтрифосфатазы и угнетению секреции HCl. Роль изоформы CYP2C19 в метаболизме ИПП в отличие от клопидогрела

сводится к биотрансформации ИПП в неактивные метаболиты – инактивации [22–24]. Соответственно, ИПП могут конкурентно ингибировать CYP2C19, снижая тем самым метаболизм других лекарств, задействованный указанной изоформой, в том числе и клопидогрела [24, 25].

Конкурентное ингибирование изоформы CYP2C19 может приводить к уменьшению биотрансформации клопидогрела в его активный метаболит, к супрессии его анти-тромбоцитарного эффекта [26–28].

Однако у разных ИПП характер метаболизма имеет некоторые различия, что может детерминировать неодинаковую степень ингибирования CYP2C19. По результатам лабораторных исследований, в которых исследовалось ингибирующее действие на CYP2C19, ИПП можно разделить на 2 группы: сильные (лансопразол, омепразол, эзомепразол) и слабые (рабепразол и пантопразол) ингибиторы CYP2C19 [24]. Тем не менее необходимо учитывать, что данные, полученные *in vitro*, могут не соответствовать таковым *in vivo*.

В настоящее время описан генетический полиморфизм CYP2C19 – основного изофермента, обеспечивающего биотрансформацию ИПП [29–32]. Полиморфизм гена – это вариант нормы, который с разной частотой встречается в разных популяциях. Большая часть европеоидной и азиатской популяций – быстрые метаболиты ИПП; около 2–6% европеоидов и 15–20% азиатов – слабые (медленные) метаболиты [33, 34]. При генотипировании жителей Московской области (европеоиды) – 428 мужчин и 543 женщины в возрасте 44,6±11,9 года – с язвенной болезнью желудка отмечено наличие полиморфизмов CYP 2C19: 32,65% пациентов оказались быстрыми метаболитами, 39,75% – сверхбыстрыми, 25,85% – промежуточными и только 1,75% – медленными (слабыми) [32].

В японском исследовании было показано, что у быстрых метаболитов (по CYP2C19) уровень pH, достигаемый при приеме рабепразола, достоверно выше, чем у пациентов, принимавших омепразол и лансопразол, что свидетельствует о высокой эффективности рабепразола [35].

Необходимо отметить особенности метаболизма рабепразола. Биодоступность рабепразола составляет 52% в связи с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы составляет 95%. Максимальная концентрация в плазме регистрируется в среднем через 3,5 ч. Период полувыведения составляет 0,7–1,5 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – конъюгатов меркаптуровой и карбоновой кислот. В отличие от других ИПП превращения рабепразола в организме происходят преимущественно по так называемому «неферментативному пути» (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью. Субъединицы 2C19 и 3A цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 (у быстрых и медленных метаболитов) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [36–37].

Биодоступность других ИПП (эзомепразола, омепразола, лансопразола и пантопразола) зависит от генетического полиморфизма CYP2C19 [38, 39], что может быть причиной различных вариаций биодоступности и, как следствие, возможных неоднородных клинических результатов. Единственный ИПП, биодоступность которого не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19, – рабепразол, поэтому клинический эффект рабепразола предсказуем [40–43].

В опубликованном в 2016 г. метаанализе [44], посвященном взаимодействию ИПП и клопидогрела, авторами был проведен системный поиск в базах данных MEDLINE и EMBASE, а также в Кохрановской библиотеке. Предметом

поиска были исследования, в которых проводилась регистрация частоты возникновения тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, одновременно принимавших клопидогрел и ИПП в период до февраля 2015 г.

После проведения соответствующего отбора авторами в метаанализ были включены результаты 21 исследования, сообщающего о различиях в риске тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов, принимавших и не принимавших ИПП.

Из 21 исследования омепразол изучался в 7, лансопразол – в 4, эзомепразол – в 2, пантопразол – в 6, рабепразол – в 3. Кроме того, в 4 исследованиях сообщалось о различии в частоте тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с определенным генотипом CYP2C19 при монотерапии клопидогрелом и в комбинации клопидогрела с ИПП. Что касается продолжительности наблюдения, 3 исследования были завершены через 1 мес, 13 – через 1 год, в 6 исследованиях наблюдение длилось больше 1 года. Из 97 696 включенных пациентов 60 326 составили группу монотерапии клопидогрелом, 37 310 – группу комбинированной терапии клопидогрелом и ИПП.

Результаты метаанализа показали, что пациенты, получавшие комбинированную терапию клопидогрелом и ИПП, демонстрировали значительно повышенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (отношение шансов – ОШ 1,42; 95% доверительный интервал – ДИ 1,30–1,55) в сравнении с теми, кто получал монотерапию клопидогрелом, с умеренной неоднородностью ( $I^2=51\%$ ).

При разделении на рандомизированные и обсервационные исследования результаты были аналогичными: пациенты, получавшие комбинированную терапию клопидогрелом и ИПП, демонстрировали значительно повышенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,17–1,66;  $I^2=25\%$ ), так и в обсервационных исследованиях (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,32–1,57;  $I^2=64\%$ ). Риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии клопидогрелом и ИПП у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, изучался в 15 исследованиях из 21. Эти данные исследователи обобщили, и результаты продемонстрировали значительно увеличенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,35–1,59) без значительной неоднородности ( $I^2=14\%$ ).

В анализе подгрупп оценивали влияние ИПП на эффективность клопидогрела у пациентов с вариантами и без вариантов аллеля CYP2C19. Анализ подгрупп продемонстрировал повышение общего риска среди пациентов быстрых метаболитов CYP2C19 (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,12–1,81) без значительной неоднородности ( $I^2=0\%$ ).

В 7 исследованиях омепразола продемонстрирован значительно увеличенный риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,15–1,70) с умеренной неоднородностью ( $I^2=33\%$ ). В 2 из 4 исследований лансопразола продемонстрировано значимое взаимодействие между лансопразолом и клопидогрелом. В среднем в исследованиях лансопразола демонстрируется значительное увеличение общего риска (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,29–1,77) без значительной неоднородности ( $I^2=0\%$ ).

В 2 исследованиях эзомепразола сообщалось о повышении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,29–1,95) без значительной неоднородности ( $I^2=23\%$ ). Кроме того, обобщенные данные 6 исследований приема пантопразола указывают на значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,13–2,05), хотя ценность полученного результата ограничена ввиду

значительной неоднородности исследований ( $I^2=70\%$ ). При этом анализ 3 исследований рабепразола показал, что повышение риска было незначимым (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,55–1,95) при отсутствии существенной неоднородности ( $I^2=0\%$ ).

При анализе подгрупп в отношении длительности наблюдения было сделано предположение о значительном увеличении риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений в подгруппе с продолжительностью наблюдения 1 мес (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,43–2,52), 1 год (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,29–1,57) и более 1 года (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,14–1,58). В подгруппе с продолжительностью наблюдения 1 мес не было значительной неоднородности ( $I^2=0\%$ ), в подгруппах с продолжительностью наблюдения более 1 года ( $I^2=47\%$ ) и от месяца до года ( $I^2=40\%$ ) наблюдалась умеренная неоднородность.

В заключение исследователи отметили, что результат метаанализа говорит в пользу того, что комбинированная терапия клопидогрелом и ИПП увеличивает риск тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС, что соответствует данным исследований фармакокинетики и фармакодинамики, а также это справедливо в отношении пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Значительное увеличение риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при одновременном приеме ИПП и клопидогрела отмечено только у быстрых метаболизаторов CYP2C19. Рабепразол в сравнении с другими ИПП с меньшей вероятностью приводит к увеличению риска тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений при комбинированной терапии с клопидогрелом [44].

Рабепразол рассматривается в качестве препарата выбора из группы ИПП при комбинированной терапии с клопидогрелом еще в ряде исследований и обзоров, опубликованных после февраля 2015 г и не вошедших в рассмотренный метаанализ [45–47].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерики превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [48, 49].

Общепризнанными критериями в выборе генерических препаратов являются соответствие производства критериям надлежащей производственной практики, биоэквивалентность оригинальному препарату, наличие препарата в «Оранжевой книге» Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, репутация компании-производителя, стоимостная доступность терапии. Всем перечисленным критериям соответствует новый рабепразол компании «Д-р Редди'с» – Разо® [32, 50], появившийся в 2016 г. на российском фармацевтическом рынке.

Таким образом, на российском рынке ИПП появился новый многообещающий препарат рабепразола – Разо® компании «Д-р Редди'с», имеющий уникальное сочетание свойств: высокое качество (эффективность и безопасность) при доступной цене.

Приведенные результаты метаанализа свидетельствуют, что применение рабепразола, в том числе и его генерического препарата Разо®, в составе комбинированной терапии с клопидогрелом у пациентов с сердечно-сосудистой патологией является наиболее оптимальной и безопасной гастропротекцией при необходимости проведения антиагрегантной терапии.

## Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
2. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
3. Бубнова М.Г. Место клопидогреля в лечении больных с атеротромботической болезнью согласно современным рекомендациям. CardioСоматика. 2011; 2 (4): 5–11. / Bubnova M.G. Role of clopidogrel in patients with atherothrombotic disease according to the modern recommendation. Cardiosomatics. 2011; 2 (4): 5–11. [in Russian]
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современных антиагрегантов. CardioСоматика. 2011; 2 (4): 35–40. / Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical pharmacology of current antiaggregants. Cardiosomatics. 2011; 2 (4): 35–40. [in Russian]
5. Попова Л.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Антиагрегантная терапия в кардиологии. Клини. медицина. 2016; 10: 729–35. / Popova L.V., Aksenova M.B., Khlevchuk T.V. Antiagregantnaia terapiia v kardiologii. Klin. meditsina. 2016; 10: 729–35. [in Russian]
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист. 2011; 2: 72–9. / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. i dr. Antiagregantnaia terapiia u bol'nykh s vysokim riskom razvitiia tromboticheskikh oslozhenii: problema effektivnosti, bezopasnosti i priverzhennosti. Klinitsist. 2011; 2: 72–9. [in Russian]
7. Явелов И.С. Двойная антитромбоцитарная терапия – проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома. Consilium Medicum. 2012; 14 (5): 46–54. / Yavelov I.S. Dvoinaia antitrombotsitarnaia terapiia – proverennyi vremenem effektivnyi sposob lecheniia ostrogo koronarnogo sindroma. Consilium Medicum. 2012; 14 (5): 46–54. [in Russian]
8. Типтева Т.А., Затейщиков Д.А. Комбинированная антитромбоцитарная терапия у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца – современные возможности выбора. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 83–6. / Tipteva T.A., Zateishchikov D.A. Kombinirovannaia antitrombotsitarnaia terapiia u bol'nykh, pereneshikh obostrenie ishemicheskoi bolezni serdtsa – sovremennye vozmozhnosti vybora. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 83–6. [in Russian]
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Годилю-Годлевский В.А. и др. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля при их совместном приеме. Клини. медицина. 2013; 5: 15–21. / Maev I.V., Samsunov A.A., Godilo-Godlevskii V.A. i dr. Lekarstvennoe vzaimodeistvie ingibitorov protonnoi pompy i klopidogrelia pri ikh sovmestnom prieme. Klin. meditsina. 2013; 5: 15–21. [in Russian]
10. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нужен ли гастроэнтеролог кардиологическому больному: кому и когда целесообразно назначать ингибиторы протонной помпы. Здравоохранение (Минск). 2014; 1: 50–5. / Korneeva O.N., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nuzhen li gastroenterolog kardiologicheskomu bol'nomu: komu i kogda tselesoobrazno naznachat' ingibitory protonnoi pompy. Zdravookhranenie (Minsk). 2014; 1: 50–5. [in Russian]
11. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. Can Med Assoc J 2009; 180: 713–8.
12. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105: 34–41.
13. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? Cleveland Clin J Med 2011; 78: 39–49.
14. Лапина Т.Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы. Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 4: 29–35. / Lapina T.L. Bezopasnost' ingibitorov protonnoi pompy. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 4: 29–35. [in Russian]
15. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Лекарственное взаимодействие ингибиторов протонной помпы и клопидогреля. Крымский терапевт. журн. 2009; 2 (13): 38–42. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Lekarstvennoe vzaimodeistvie ingibitorov protonnoi pompy i klopidogrelia. Krymskii terapevt. zhurn. 2009; 2 (13): 38–42. [in Russian]
16. Сеткина С.Б. Клопидогрель и блокаторы протонной помпы: клинически значимое взаимодействие. Лечебное дело. 2012; 1 (23): 17–8. / Setkina S.B. Klopidogrel' i blokatory protonnoi pompy: klinicheski znachimoe vzaimodeistvie. Lechebnoe delo. 2012; 1 (23): 17–8. [in Russian]
17. Ткач С.М., Онищук Л.А. Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий. Гастроэнтерология. 2015; 2: 91–8. / Tkach S.M., Onishchuk L.A. Ingibitory protonnoi pompy i risk mezlekarstvennykh vzaimodeistvii. Gastroenterologiya. 2015; 2: 91–8. [in Russian]

18. Hagihara K, Nishiyama Y, Kurihara A et al. Comparison of human cytochrome p450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 412–20.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology, 11ed. New-York: McGraw-Hill Medical; 2009.
20. Kazui M, Nishiyama 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; 38 (1): 92–9.
21. Fintel Dan J. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 77–89.
22. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's pharmacology. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
23. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gastroenterologia. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
24. Li XQ, Andersson TB, 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 Disp* 2004; 32: 821–7.
25. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
26. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–60.
27. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34–41.
28. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleveland Clin J Med* 2011; 78: 39–49.
29. Shirai N, Furuta T, Moriyama Y et al. Effects of CYP 2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1929–37.
30. Attar M, Lee VH. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 443–61.
31. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 4: 460–71.
32. Карева Е.Н. Рабепразол через призму «метаболизм-эффективность». *PMЖ*. 2016; 17: 1172–6. / Kareva E.N. Rabeprazol cherez prizmu «metabolizm-effektivnost'». *RMZh*. 2016; 17: 1172–6. [in Russian]
33. Sakai T, Aoyama N, Kita T et al. CYP 2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res* 2001; 6: 721–7.
34. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM et al. The frequency of CYP 2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015; 8: 111–4.
35. Sugimoto M, Shirai N, Nishino M et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP 2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 9: 1073–8.
36. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3 (6): 863–70.
37. Шульпекова Ю.О. Применение рабепразола в практике гастроэнтеролога. *Мед. совет*. 2016; 14: 26–31. / Shul'pekova Yu.O. Primenenie rabeprazola v praktike gastroenterologa. *Med. sovet*. 2016; 14: 26–31. [in Russian]
38. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 12: 913–58.
39. Lin CJ, Yang JC, Uang YS et al. Time dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamics responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy* 2003; 6: 711–9.
40. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 6: 411–26.
41. Fuhr U, Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie* 2002; 9: 595–601.
42. Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H et al. Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP 2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 10: 1811–7.
43. Kita T, Sakaeda T, Baba T et al. Different contribution of CYP 2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors. *Biol Pharm Bull* 2003; 3: 386–90.
44. Niu Q, Wang Z, Zhang Y 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. pii: 1074248416663647.
45. Liu LP, Wang Y, Si R et al. Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Exp Opin Pharmacother* 2016; 17 (1): 7–16. DOI: 10.1517/14656566.2016.1110145
46. Zou D, Goh KL. An East Asian Perspective on the Interaction between Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel. *J Gastroenterol Hepatol* 2016. DOI: 10.1111/jgh.13712
47. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43 (3): 333–42. DOI: 10.1007/s11239-016-1460-2
48. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 10: 18–24. [in Russian]
49. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
50. Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В., Рассохина О.А., Сибилев О.В. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция. *Соврем. гастроэнтерология*. 2011; 1: 78–83. / Dorofeev A.E., Afanas'ev M.V., Rassokhina O.A., Sibilev O.V. Nekotorye mekhanizmy ezofagoproteksii u bol'nykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezniu i ikh korrektsiia. *Sovrem. gastroenterologia*. 2011; 1: 78–83. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru