

Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск

А.И.Кочетков¹, О.Д.Остроумова^{✉1}, Е.В.Кравченко², О.В.Бондарец², Т.Ф.Гусева²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Цель. Провести анализ доступных исследований по проблеме потенциального взаимодействия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и клопидогрела и оценить влияние сочетанной терапии этими препаратами на частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы. Проанализированные данные 43 зарубежных и отечественных литературных источников, в числе которых международные клинические рекомендации, рандомизированные и проспективные клинические исследования, когортные, ретроспективные и регистровые работы, метаанализы и систематические обзоры.

Результаты. Рассмотрена проблема взаимодействия ИПП и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов клопидогрела с точки зрения сердечно-сосудистого риска и влияния на частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, тромбоз стента, необходимость реваскуляризации миокарда, инсульт, инфаркт миокарда, общая и/или сердечно-сосудистая смертность, явные и/или скрытые желудочно-кишечные кровотечения) у пациентов, находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии. Представлены позиции актуальных международных рекомендаций относительно возможности и необходимости сочетанного применения указанных групп препаратов. Обсуждены данные обширного массива исследований по влиянию ИПП на клиническую эффективность клопидогрела. Результаты проанализированных работ свидетельствуют о повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих сопутствующую терапию ИПП. В частности, в ряде метаанализов продемонстрировано, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и ИПП уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений, но вместе с этим имеет место повышенный риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возрастают вероятность тромбоза стентов и необходимость выполнения процедур реваскуляризации. Эти данные, однако, не нашли подтверждения в малочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Заключение. Учитывая имеющиеся литературные данные, можно сделать вывод о необходимости проведения крупных хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований для окончательного ответа на вопрос о безопасности применения ИПП у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, в том числе по поводу острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: клопидогрел, ингибиторы протонной помпы, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистый риск, доказательная медицина.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. и др. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194

Review

Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk

Alekssei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{✉1}, Evgenii V. Kravchenko², Olga V. Bondarets², Tatiana F. Guseva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. 16, 1-ia Leonova st., Moscow, 129226, Russian Federation;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1, 20, Delegatskaia st., Moscow, 127473, Russian Federation

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze accessible studies on the problem of potential interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel and to evaluate the influence of combined therapy with these pharmacologic agents on cardiovascular adverse effects development.

Materials and methods. Data from 43 foreign and Russian literature sources including international clinical guidelines, randomized and prospective clinical studies, cohort and retrospective studies, clinical registries, metaanalyses and systematic reviews were analyzed.

Results. The issue of proton pump inhibitors and P2Y₁₂ thrombocytes receptors inhibitor clopidogrel interaction is discussed in the context of cardiovascular risk and influence on essential adverse cardiovascular events (including acute coronary syndrome, stent thrombosis, necessity of myocardial revascularization, stroke, myocardial infarction, all-cause and/or cardiovascular mortality, symptomatic or non-symptomatic gastrointestinal hemorrhage) in patients taking dual antiplatelet therapy. Standpoints of current international guidelines concerning possibility and necessity of these medicines use in combination are presented. Data from a significant amount of studies on proton pump inhibitors influence on clopidogrel clinical effectiveness are discussed. The results of analyzed studies demonstrate increased risk of adverse cardiovascular events in the group of patients with ischemic heart disease who receive concomitant treatment with proton pump inhibitors. In particular, in several metaanalyses it was demonstrated that concurrent administration of acetosalicylic acid, clopidogrel, and proton pump inhibitors reduces frequency of gastrointestinal hemorrhage, but at the same time increases risk of major adverse cardiovascular events, increases probability of stent thrombosis and necessity of revascularization. Nevertheless, these results were not confirmed in multiple randomized clinical studies.

Conclusion. Considering available literature data we can make a conclusion of necessity of large well-orchestrated randomized clinical studies conduction in order to find a conclusive answer on safety of proton pump inhibitors use in patients after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery, including patients after acute coronary syndrome.

Key words: clopidogrel, proton pump inhibitors, major adverse cardiovascular events, cardiovascular risk, evidence-based medicine.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. et al. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194

Введение

В настоящее время применение дезагрегантов является стандартом оказания медицинской помощи у широкого контингента пациентов кардиологического профиля, и эта позиция закреплена в ведущих международных рекомендациях [1–4, 6–9]. Сюда в первую очередь относятся больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) – при стабиль-

ном варианте ее течения в схему лечения таких пациентов включается 1 дезагрегант [1], а при наличии острого коронарного синдрома (ОКС), как с элевацией сегмента ST, так и без нее, с постановкой стента в коронарные артерии или при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ) проводится двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) [2, 3]. Следует отдельно отметить, что на сегодняшний день

в связи с прогрессивным развитием кардиохирургических и рентгенэндоваскулярных технологий существенно возросло число пациентов, получающих ДАТ, именно за счет лиц с имплантированными внутрикоронарными устройствами. Так, согласно данным Европейских рекомендаций по двойной антитромбоцитарной терапии (2017 г.) [4] в назначении 2 дезагрегантов в связи с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или проведенным интервенционным вмешательством на коронарных артериях нуждаются, соответственно, порядка 1,4 и 2,2 млн пациентов в год.

Помимо положительных эффектов в виде снижения риска тромботических осложнений, применение в клинической практике антиагрегантов и/или антикоагулянтов влечет за собой и негативные последствия в виде повышения вероятности развития кровотечений. Среди таких осложнений одну из ведущих позиций занимают кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), относительный риск которых у пациентов, получающих антиагреганты и/или антикоагулянты, возрастает на 10% [5], а ежегодный риск составляет по разным оценкам от 1,5 до 4,5% [5]. Если принять во внимание тот факт, что кровотечения из верхних отделов ЖКТ характеризуются довольно высокой смертностью (до 13%) [5], актуальным вопросом является выбор оптимальных путей профилактики данных осложнений. В связи с этим в настоящее время оптимальным методом гастропротекции у больных, принимающих антиагреганты и/или антикоагулянты, считают использование препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) – «золотого стандарта» снижения желудочной секреции. Данный принцип находит свое отражение в ведущих европейских рекомендациях, затрагивающих применение в клинической практике антиагрегантов и/или антикоагулянтов, однако в этом вопросе есть ряд нюансов в зависимости от того, какой согласительный документ рассматривать (табл. 1).

Так, в Европейских рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (2017 г.) [4] обращается внимание на необходимость применения ИПП при назначении ДАТ для снижения риска развития кровотечений из ЖКТ (класс рекомендаций IB). Кроме того, в данном документе указано, что ИПП следует использовать и у больных, находящихся на тройной антитромботической терапии, и это должно являться «рутинной практикой», однако эксперты не указывают дозы ИПП и желательную продолжительность терапии ИПП. Хотя в данных рекомендациях не отдается предпочтение какому(-им)-либо конкретному(-ым) представителю(-ям) данного класса лекарственных средств, тем не менее отдельно специально подчеркивается возможность клинически значимого взаимодействия ряда представителей ИПП с клопидогрелом, в результате чего может снижаться антиагрегационный эффект последнего (наибольшая вероятность такого нежелательного фармакологического взаимодействия установлена для омепразола и эзомепразола, наименьшая – для пантопразола и рабепразола).

Сходным образом и в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (2017 г.) [2] и без таковой (2015 г.) [3] подчеркивается важность применения ИПП при ДАТ (класс рекомендаций IB), но «при наличии высокого риска желудочно-кишечного кровотечения у больного». Под высоким риском подразумевается:

- 1) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- 2) терапия антикоагулянтами;
- 3) постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) /кортикостероидов.
- 4) наличие 2 и более из следующих критериев: возраст 65 лет и старше, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя.

Следует также отметить, что, согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018 г.) [6], назначение ИПП должно являться рутинной практикой у пациентов, находящихся на тройной антитромботической терапии, однако в документе не приводятся дозы ИПП и необходимая длительность терапии.

В цитируемых рекомендациях [1–4, 6] отсутствуют какие-либо положения о предпочтительном выборе конкретного препарата из группы ИПП, а также про возможное взаимодействие ИПП с клопидогрелом.

Вместе с тем в противоположность описанным согласительным документам в Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (2013 г.) [1] и фибрилляцией предсердий (2016 г.) [7] сведения по ИПП не представлены.

В 2018 г. были представлены обновленные Европейские рекомендации по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий [8], в них указано, что для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений возможность применения ИПП должна рассматриваться у ряда пациентов, особенно у тех, у кого они возникали в анамнезе или у кого имеется язвенное поражение ЖКТ, кому требуется сопутствующая антиагрегантная терапия (как монокомпонентная, так и двойная), а также у лиц со злокачественными новообразованиями. Однако конкретные ИПП и схемы их назначения в документе [8] не приводятся. Эксперты также указывают, что гастропротективный эффект ИПП наиболее выражен у больных, получающих антиагреганты или антагонисты витамина К, в то время как данные о положительном влиянии данной группы препаратов у лиц, принимающих НОАК, пока ограничены. В этом документе [8] приводятся сведения о снижении биодоступности дабигатрана (уменьшение его абсорбции из ЖКТ на 15–20%) на фоне приема ИПП или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, не влияющей, однако, на его клиническую эффективность. Что касается аписабана, эдоксабана, ривароксабана, то в рекомендациях [8] указано на отсутствие лекарственного взаимодействия ИПП с данными НОАК.

В рекомендациях Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC)/Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) 2016 г. [9] по длительности ДАТ у пациентов с поражением коронарных артерий применение ИПП считается необходимым у больных, получающих ДАТ при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений (I класс рекомендаций). Целесообразным (IIa класс рекомендаций) использование ИПП является при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, в частности у пожилых лиц при сопутствующем приеме варфарина, стероидных препаратов, НПВП. В данных рекомендациях нет никаких указаний на тактику назначения ИПП при сопутствующем приеме НОАК. Рутинное назначение ИПП у лиц с низким риском желудочно-кишечных кровотечений признается необоснованным (III класс рекомендаций: польза отсутствует).

Представленные выше точки зрения ведущих международных рекомендаций суммированы в табл. 1.

В настоящее время появилось большое число исследований о том, что совместное назначение клопидогрела с ИПП повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, сердечно-сосудистая и общая смертность) и и/или тромбоза стента. В связи с этим далее нам бы хотелось представить работы, в которых анализируется влияние ИПП на риск развития таких осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию.

Метаанализы

В метаанализе W.Ну и соавт. [10] изучались клинические исходы у пациентов, получающих ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК + клопидогрел), в зависимости от

Таблица 1. Позиции актуальных международных рекомендаций по необходимости назначения ИПП пациентам, находящимся на анти-тромботической терапии
Table 1. Points of current international recommendations on necessity of proton pump inhibitors (PPI) use in patients on antiplatelet therapy

Название рекомендаций	Показания к назначению ИПП	Указания на конкретные препараты из класса ИПП и особые указания
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [4]	• ДАТ (класс IB) • Тройная анти тромботическая терапия	Возможность клинически значимого взаимодействия с клопидогрелом, в результате чего может снижаться его антиагрегационный эффект – наибольшая вероятность для омепразола и эзомепразола, наименьшая – для пантопразола и рабепразола
2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [2] и 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [3]	• При наличии высокого риска желудочно-кишечного кровотечения у больного (класс IB) • Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, терапия антикоагулянтами, постоянный прием НПВП/кортикостероидов, наличие 2 и более из следующих критериев: возраст 65 лет и старше, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>, хронический прием алкоголя	Нет данных
2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [6]	Тройная анти тромботическая терапия	Нет данных
2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [1]	Нет данных	Нет данных
2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [7]	Нет данных	Нет данных
The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [8]	• При приеме НОАК в случае: • желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе • язвенного поражения ЖКТ • сопутствующей антиагрегантной терапии (как монокомпонентной, так и двойной) • злокачественных новообразований	ИПП в целом клинически незначимо уменьшают биодоступность дабигатрана
2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease [9]	ДАТ в случае: • желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе (I класс) • при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, в частности у пожилых лиц, при сопутствующем приеме варфарина, стероидных препаратов, НПВП (IIa класс) Рутинное назначение ИПП при ДАТ не показано (III класс)	Нет данных

наличия либо отсутствия сопутствующего применения ИПП. В метаанализ вошли 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 8 контролируемых наблюдательных работ, объединивших в общей сложности 33 492 пациента (число пациентов в исследованиях, включенных в метаанализ, – от 104 до 8582), 50,3% из которых получали ИПП (16 845 из 33 492 пациентов получали ИПП, 16 647 больных не использовали ИПП). В 3 включенных в метаанализ исследованиях использовались в качестве ИПП омепразол, по одному исследованию приходилось на рабепразол, пантопразол, лансопразол, еще в 1 работе применялось сразу 3 представителя ИПП (лансопразол, пантопразол, омепразол), в остальных 5 работах данные об использовании ИПП представлены не были. Средний возраст больных, включенных в исследования, находился в диапазоне 58–69 лет, преобладали мужчины, у большинства пациентов имелась артериальная гипертензия (АГ), число пациентов с сахарным диабетом (СД) варьировалось от 18 до 39% (в одном из исследований данные о сопутствующем СД отсутствовали), число больных с ОКС очень сильно различалось в разных исследованиях – от 27 до 100%. Средний период наблюдения составлял от 3,5 до 24 мес. В качестве первичной конечной точки рассматривались основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ОНССС), включающие в себя ОКС, тромбоз стента, необходимость реваскуляризации миокарда, инсульт, общую смертность, и желудочно-кишечные кровотечения (как явные, так и скрытые). Вторичными конечными точками

были ИМ, тромбоз стента, реваскуляризация миокарда, кардиогенная смерть и общая смертность.

По результатам метаанализа было обнаружено, что в группе пациентов, получавших сопутствующую терапию ИПП, в сравнении с больными, не принимавшими данные препараты, наблюдались статистически значимые различия в частоте ОНССС (отношение шансов – ОШ 1,17, 95% доверительный интервал – ДИ 1,07–1,28; $p=0,001$; $I^2=28,3\%$, $p=0,167$, 12 исследований), тромбоза стентов (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,01–1,68; $p=0,041$; $I^2=0\%$, $p=0,561$, 8 исследований), случаев реваскуляризации миокарда (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,04–1,38; $p=0,011$; $I^2=5,1\%$, $p=0,391$, 8 исследований). Между указанными группами не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения ИМ (ОШ 1,03, 95% ДИ 0,87–1,22; $p=0,742$; $I^2=0\%$, $p=0,804$, 8 исследований), кардиогенной смерти (ОШ 1,09, 95% ДИ 0,83–1,43; $p=0,526$; $I^2=0\%$, $p=0,823$, 7 исследований) и общей смертности (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,93–1,25; $p=0,329$; $I^2=0\%$, $p=0,433$, 8 исследований).

Следует отдельно подчеркнуть, что на фоне применения ИПП статистически значимо снижался риск желудочно-кишечных кровотечений (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,92; $p=0,022$; $I^2=80,6\%$, $p<0,001$, 8 исследований). В ряде исследований, включенных в метаанализ, назначение ИПП способствовало снижению риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений, однако в других исследованиях таких результатов получено не было. Возможно, это связано с тем, что в части работ не проводилась стратификация

риска развития желудочно-кишечных кровотечений, и назначение ИПП проводилось на усмотрение лечащего врача. Кроме того, во многих исследованиях пациенты, принимавшие ИПП, имели заведомо больший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, по сравнению с теми, кому не были назначены данные препараты.

Также необходимо указать, что специального анализа по влиянию на первичные и вторичные конечные точки конкретных представителей ИПП в метаанализе не проводилось.

Таким образом, в данном метаанализе было продемонстрировано, что одновременное применение АСК, клопидогрела и ИПП уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений, но вместе с этим увеличивает риск развития ОНССС, повышает вероятность тромбоза стентов и необходимость выполнения процедур реваскуляризации.

В метаанализе M.Serbin и соавт. [11] изучались эффекты взаимодействия клопидогрела и ИПП у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В метаанализ вошли 12 исследований, из которых 2 – это ретроспективный анализ РКИ, 3 – регистры, 2 – базы данных медицинских услуг, 5 – сведения учреждений. Проспективных исследований пациентов с ЧКВ, удовлетворяющих критериям включения, авторами этого метаанализа найдено не было. Пациенты получали клопидогрел и АСК (в дозе от 75 до 325 мг) в составе ДАТ, продолжительность периода наблюдения составляла от 6 мес до 4 лет. Первичной конечной точкой были ОНССС. В метаанализ вошли 49 372 пациента, из которых 21 130 человек принимали ИПП (средний возраст 64,1 года, возрастной разброс от 61 до 68 лет), а 28 424 больных (средний возраст 64,1 года, возрастной разброс от 60 до 69 лет) – не принимали. Среди больных, принимавших ИПП, АГ имела место у 13 448 человек (от 50,6 до 92,4%), гиперлипидемия – у 13 906 лиц (от 60,2 до 89,6%), СД – у 6019 (от 25,8 до 51,4%). Аналогичные показатели среди пациентов, не принимавших ИПП, составили, соответственно, 17 429 (от 46,4 до 88,9%), 18 668 (от 60,1 до 85,4%) и 7980 (от 17,2 до 44,3%). Данные о числе включенных в метаанализ больных с ОКС авторами представлены не были. Курящие больные в группе ИПП составляли 35,0% (от 21,3 до 49,7%), в группе не принимавших ИПП – 35,6% (от 23,1 до 50,8%). Объединенный статистический анализ влияния ИПП на риск желудочно-кишечных кровотечений не проводился, поскольку такие данные имелись лишь в одном исследовании.

Пациенты принимали омепразол, пантопрозол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол. В метаанализе доли пациентов по каждому представителю ИПП представлены не были. В одном исследовании [12] применялся только омепразол, еще в одной работе [13] сведения об используемых ИПП указаны не были.

В результате было выявлено, что сопутствующая терапия ИПП статистически значимо увеличивает риск ОНССС (отношение рисков – ОР 1,28, 95% ДИ 1,24–1,32). Среди ОНССС на фоне сопутствующей терапии ИПП наблюдалось статистически значимое увеличение риска ИМ (ОР 1,51, 95% ДИ 1,40–1,62) и инсульта (ОР 1,46, 95% ДИ 1,15–1,86). Применение ИПП статистически значимо не влияло на общую (ОР 1,06, 95% ДИ 0,95–1,18) и сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,85, 95% ДИ 0,70–1,04), а также на тромбоз стента (ОР 1,23, 95% ДИ 0,96–1,8). Совокупное ОР для массивных кровотечений при приеме ИПП составляло 1,14 (95% ДИ 0,82–1,58); хотя на эти результаты могло повлиять обобщение массивных и незначительных кровотечений в единую подгруппу в исследовании K.Narjai и соавт. [14]. Когда это исследование было исключено из анализа, совокупное аналогичное ОР для оставшихся исследований составило 1,23 (95% ДИ 0,87–1,75). Только в исследовании H.Aihara и соавт. [15] были представлены сведения по желудочно-кишечным кровотечениям, по этой причине объединенный анализ по данному парамет-

ру не проводился; в этом исследовании ОР для желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения ИПП равнялось 0,30 (95% ДИ 0,08–0,87).

В метаанализе P.Bundhun и соавт. [16] изучалось влияние применения ИПП у пациентов, получающих ДАТ и перенесших ЧКВ. В метаанализ были включены 11 исследований 2012–2016 гг. (5 наблюдательных, 4 ретроспективных и 2 РКИ), в которых в общей сложности приняли участие 84 729 пациентов (от 176 до 24 471 больного на исследование) в возрасте от 61,5 до 71,2 года, 29 235 пациентов получали ДАТ в сочетании с ИПП, и 55 494 пациента (возраст от 59,6 до 68,9 года) получали только ДАТ без ИПП. В исследовании I.Douglas и соавт. (2012 г.) [17] участвовало наибольшее число пациентов (24 471 человек), за которым следовали исследования S.Bhurke и соавт. (2012 г.) [18] (10 101 человек), S.Dunn и соавт. (2013 г.) [19] (9 599 человек) и S.Goodman и соавт. (2012 г.) [20] (9276 человек). Период наблюдения в исследованиях составлял от 1 мес до 3 лет. Среди больных, принимавших ИПП, АГ имела место у 49,5–83,7% больных, дислипидемия – у 39,4–76,9%, СД – у 16,5–41,3%, курение – у 16–37,2%. Аналогичные показатели зафиксированы и среди пациентов, не получавших ИПП, они составили, соответственно, 51,5–81,8%, 41,2–75,9%, 17,2–49,1% и 18,0–31,0%. Данные о наличии АГ и дислипидемии не приведены в 3 исследованиях [17, 18, 21], курении – в 2 исследованиях [18, 21], СД – в 1 исследовании [21]. Данные о числе включенных в метаанализ больных с ОКС авторами представлены не были. В 9 исследованиях в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов был клопидогрел, в 1 исследовании [20] клопидогрел (49,9%) и тикагрелор, в 1 исследовании клопидогрел (49,6%) и тиклопидин [22]. И в 4 исследованиях из 11, включенных в метаанализ, нет упоминания о сопутствующем назначении АСК [18–21].

Частота назначения различных представителей класса ИПП значительно варьировала в разных исследованиях, включенных в данный метаанализ. Так, в исследованиях S.Goodman и соавт. [20] и F.Macaione и соавт. [23] почти 1/2 пациентов получали омепразол (48,9 и 43%, соответственно), а около 1/3 пациентов – пантопрозол (30,1 и 34,7%, случаев), остальные ИПП были назначены значительно реже: эзомепразол в 11,7 и 11,6% случаев, соответственно, лансопразол – в 7,8 и 10,8% случаев, соответственно; рабепразол назначался только в работе F.Macaione всего в 1,48% случаев. В исследовании T.Burkard и соавт. [24] 1/2 (51,0%) больных назначался эзомепразол, пантопрозол – в 25,0% случаев, омепразол – 17,0%, лансопразол – 7,0%, а в исследовании G.Gargiulo [25] подавляющему большинству больных (90,9%) был назначен лансопразол, в 7,6% случаев – пантопрозол, а омепразол, эзомепразол и рабепразол – у 0,5% пациентов каждый. В исследовании S.Bhurke [18] назначался омепразол у 27,1% больных, эзомепразол – 23,1%, лансопразол – 17,6%, пантопрозол – 25,8% и рабепразол – 6,3% лиц. Работа S.Dunn и соавт. [19] представляла собой ретроспективный post hoc анализ 2 исследований – CREDO (the Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) [26] и CAPRIE (the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [27]. В данном post hoc анализе [19] омепразол применялся у 14,0% пациентов, лансопразол – 18,1%, пантопрозол – 3,03%, рабепразол – в 1,06% случаев (частоты представлены по объединенной группе больных, получавших клопидогрел). В остальных 5 исследованиях в описываемом метаанализе P.Bundhun и соавт. [16] данные о применяемых ИПП указаны не были.

Результаты настоящего метаанализа показали, что при использовании статистической модели фиксированных эффектов и краткосрочном периоде наблюдения смертность и частота проведения повторной реваскуляризации той же коронарной артерии были ниже у пациентов, не получавших ИПП (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,43–1,68; $p < 0,00001$ и ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06–1,49; $p = 0,009$ соответственно). При

применении модели случайных эффектов в краткосрочном периоде результат различия в отношении риска развития ИМ в группах больных с сопутствующей терапией ИПП и без таковой не достигал статистической значимости (ОШ 1,17, 95% ДИ 0,86–1,58; $p=0,32$). В долгосрочном периоде ОНССС, ИМ и тромбоз стента были ниже в группе больных без ИПП (соответственно, ОШ 1,37, 95% ДИ 1,23–1,53, $p<0,00001$; ОШ 1,41, 95% ДИ 1,26–1,57, $p<0,00001$; ОШ 1,38, 95% ДИ 1,13–1,70, $p=0,002$). Вместе с тем следует указать, что при анализе в долгосрочном периоде смертности и частоты проведения повторной реваскуляризации той же коронарной артерии с использованием модели случайных эффектов наблюдался высокий уровень гетерогенности. Успешность реваскуляризации пораженной коронарной артерии в долгосрочном периоде была выше в группе больных, не принимавших ИПП (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,01–1,61; $p=0,04$), а различия в смертности не были статистически значимыми (ОШ 1,26, 95% ДИ 0,99–1,60; $p=0,06$).

Также необходимо указать, что в данном метаанализе [16] не проводилось изучение влияния отдельных представителей ИПП на частоту неблагоприятных исходов и не выполнялся анализ риска кровотечений в группе с сопутствующей терапией ИПП и без нее.

Результаты всех 3 приведенных выше метаанализов схожи с результатами метаанализов, проведенных ранее на более обширной популяции пациентов. Так, метаанализ В. Nuang и соавт. (2012 г.) [28] включал около 160 тыс. пациентов, и в нем было обнаружено статистически значимое увеличение ОНССС на фоне применения ИПП совместно с антиагрегантами (ОР 1,40; 95% ДИ 1,19 – 1,64), в то же время статистически значимого влияния ИПП на общую (ОР 1,30; 95% ДИ 0,91–1,86) и сердечно-сосудистую смертность (ОР 1,21; 95% ДИ 0,60–2,43) показано не было. В метаанализе J. Focks и соавт. (2013 г.) [29], ОР для ОНССС на фоне применения ИПП было 1,63 (95% ДИ 1,45–1,83). Однако оно было формально статистически незначимым в проспективных исследованиях (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,98–1,30). Оба этих масштабных метаанализа включали пациентов, не переносивших ЧКВ. В отличие от этого цитируемые нами метаанализы [10, 11, 16, 30] специально фокусируются на пациентах, перенесших ЧКВ, у которых потенциальный эффект взаимодействия антиагрегантов и ИПП может иметь более значительные последствия из-за повышенного риска ОНССС у данного контингента больных. Также заслуживает внимания метаанализ 2018 г. A. Demcsák и соавт. [30], в который было включено 27 исследований 2009–2016 гг. – 16 наблюдательных когортных, 1 наблюдательное типа «случай–контроль», 10 РКИ (из них 4 в виде *post hoc* анализа), в общей сложности 156 823 пациента (от 42 до 24 702 человек в каждом из включенных исследований). Из них сочетанную терапию клопидогрелом и ИПП получали 63 756 больных (от 18 до 6843 человек), 99 910 пациентов (от 20 до 17 949 человек) находились на лечении клопидогрелом без ИПП. Конечные точки включали в себя ОНССС – сочетание смертности (как кардиогенной, так и от иных причин), нефатальных ИМ, неэффективность реваскуляризации пораженной коронарной артерии; собственно ИМ, а также сердечно-сосудистую смерть. Сведения о ОНССС были представлены в 23 включенных в метаанализ исследованиях (127 695 пациентов), в 14 работах присутствовали данные об ИМ (82 330 пациентов), сведения о сердечно-сосудистой смертности имелись в 10 публикациях (53 905 больных). Период наблюдения в исследованиях ранжировался от 30 дней до 50 мес. Данные о структуре сопутствующих заболеваний в общей когорте пациентов были представлены в виде абсолютных значений по ряду отдельных исследований, в связи с чем мы не приводим здесь процентное соотношение сопутствующих нозологий. В качестве ИПП пациентам, включенным в метаанализ, назначались эзомепразол, омепразол, пантопразол, рабепра-

зол и лансопразол (авторы также не приводят данные о структуре назначаемых ИПП). Однако в описываемом метаанализе [30] представлены результаты по 3 ИПП – омепразолу, эзомепразолу и пантопразолу, поскольку сведения по прочим ИПП имеются в ограниченном числе исследований. В результате было обнаружено, что в группе больных с сопутствующей терапией ИПП был статистически значимо выше риск ОНССС (относительный риск 1,22, 95% ДИ 1,06–1,396; $p=0,004$) и ИМ (относительный риск 1,43, 95% ДИ 1,24–1,66; $p<0,001$). Вместе с тем достоверность различий по ОНССС пропадает при анализе данных РКИ (относительный риск 0,99, 95% ДИ 0,76–1,28; $p=0,93$). Результаты РКИ будут подробно рассматриваться далее. Также в этом метаанализе не было выявлено влияния ИПП на частоту сердечно-сосудистых смертей (относительный риск 1,21; 95% ДИ 0,97–1,50, $p=0,09$). В целом результаты всех 4 приведенных выше метаанализов (кроме субанализа РКИ в метаанализе A. Demcsák и соавт. [30]) схожи с результатами метаанализов, проведенных ранее на более обширной популяции пациентов.

Следует также привести результаты систематического обзора С. Melloni и соавт. [31] 35 исследований 1995–2012 гг. по оценке эффективности и безопасности сочетанного применения ИПП и ДАТ у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST. В 4 включенных в обзор работах (4 РКИ и 1 наблюдательное исследование; $n=5183$) анализировалось влияние омепразола на эффективность ДАТ, еще в одном РКИ сравнивалась способность эзомепразола и фамотидина предотвращать развитие желудочно-кишечных кровотечений, в остальных 30 публикациях (все – наблюдательные исследования) изучалось влияние ИПП как класса на клинические исходы у больных с ДАТ в сравнении с пациентами, не получающими ИПП. При метаанализе с использованием модели случайных эффектов исследований, оценивающих ИПП как класс, в группе пациентов, получавших данные препараты, в течение 1 года наблюдалась большая частота разных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистые ишемические события, общая смертность, нефатальный ИМ, инсульт, необходимость в реваскуляризации миокарда и тромбоз стента). В то же время результаты РКИ, сравнивающих омепразол с плацебо, указывают на отсутствие различий в частоте сердечно-сосудистых ишемических событий в данных группах, при снижении риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема омепразола.

В доступной литературе также имеется существенное число отдельных исследований, с разным дизайном, посвященных анализу риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при совместном назначении ИПП и ДАТ [32–43].

Соответствующие рандомизированные клинические исследования представлены в табл. 2.

В литературе имеется 6 РКИ (см. табл. 2), в которых оценивали эффективность и безопасность применения ИПП [32–36]. Однако объем выборки в подавляющем большинстве из них очень мал, что не дает возможности однозначно судить о влиянии ИПП на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и требует проведения специально спланированных дополнительных исследований. Центральным РКИ, безусловно, является международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) [36], в котором изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации клопидогрела (75 мг) и омепразола (20 мг) в сравнении с монотерапией клопидогрелом у пациентов, получающих АСК (75–325 мг). В исследование включали больных в возрасте от 21 года и старше, в случае, если у них планировалась сочетанная терапия клопидогрелом и АСК по крайней мере в течение следующих 12 мес, в

Таблица 2. Результаты рандомизированных клинических исследований по влиянию ИПП на эффективность терапии антиагрегантами
Table 2. Results of randomized clinical studies of PPI influence on antiplatelet therapy effectiveness

Иссле- дова- ние, год	Число пациентов	Средний возраст пациентов	ИПП (гене- рик)/пре- парат сравне- ния	ИПП+/ИПП-, число паци- ентов	Длитель- ность перио- да наблюдения	Число ОНССС (в группе ИПП)	Результаты
F.Ng и соавт., 2012 г. [32]	Всего – 311 пациен- тов, в группе эзоме- празола – 163, фамоти- дина – 148	Группа эзоме- празола – 64,3 (±13,8) го- да, группа фамоти- дина – 63,1 (±13,2) го- да	Эзомепра- зол/фамоти- дин	163/148	Средняя длитель- ность наблю- дения – 19,2 (±17,6) и 17,6 (±18,0) нед соответ- ственно	Нет данных	Всего было набрано 311 па- циентов, из которых 163 и 148 – в группе эзомепразо- ла и фамотидина соответ- ственно. Один (0,6%) паци- ент в группе эзомепразола и 9 (6,1%) больных в группе фамотидина достигли пер- вичной конечной точки в виде кровотечения из верх- них отделов ЖКТ (OR=0,095, 95% ДИ 0,005– 0,504; p=0,0052). Сердечно- сосудистые исходы не ана- лизировались
H.Yano и соавт., 2012 г. [33]	Всего 130 пациентов, в группе омепразола – 65, фамотидина – 65	В группе омеп- разола – 67 (±11) лет, в контрольной группе – 66 (±11) лет	Омепра- зол	65/65	12 мес	8 ОНССС включали в се- бя сердечно-сосуди- стую смертность, ИМ, нестабильную стено- кардию, тромбоз стен- та, необходимость ре- васкуляризации мио- карда и ишемический инсульт. Статистически значимых различий в частоте ОНССС в груп- пе омепразола и фамоти- дина обнаружено не было	Совокупный показатель не- благоприятных сердечно- сосудистых событий был одинаковым в обеих груп- пах (13% против 17%; p=0,81). ИРТ (54,9±17,9% против 54,0±17,8%; p=0,83) в группе омепразола (n=33) и в группе фамотидина (n=39) среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Наблюдалась тенден- ция к более высокому ИРТ (55,2±15,9% против 46,4±19,4%; p=0,06) в груп- пе омепразола (n=32) по сравнению с группой фамоти- дина (n=26) среди паци- ентов с ОКС без подъема сегмента ST
P.Hsu и соавт., 2011 г. [34]	Всего 165 пациентов, из них в группе прие- ма клопидогрела в со- четании с эзомепразо- лом – 83, в группе мо- нотерапии клопидог- релом – 82. У 42 больных (по 21 чело- веку из каждой груп- пы) оценивали агрега- цию тромбоцитов	В группе ИПП – 0,6 (±11,5) года, в контрольной группе – 73,3 (±10,7) года	Эзомепра- зол в со- четании с клопидог- релом/мо- нотерапия клопидог- релом	83/82	6 мес	4 Первичная конечная точка – возникновение гастродуоденальных язв. Вторичная конеч- ная точка – развитие кровотечений из желу- дочно-кишечных эрозий и язв; нестабильная/впервые возникшая/прогресси- рующая стенокардия; ИМ; ишемический ин- сульт; сердечно-сосуди- стая смерть	Заболееваемость рецидиви- рующей язвенной болезнью в течение 6 мес составила 1,2% среди пациентов, при- меняющих эзомепразол и клопидогрел (n=83) и 11,0% среди пациентов, прини- мающих только клопидог- рел (n=82) (OR 9,8%, 95% ДИ 2,6%–17,0%; p=0,009). В группе, получавшей ком- бинированную терапию, нет различий в степени агрегации тромбоцитов в 1 и 28-й дни (31,0% и 20,5% против 30,1% и 16,5%) со- ответственно. Статистиче- ски значимых различий в частоте возникновения ИМ, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта и смертности в группах паци- ентов, получавших и не по- лучавших эзомепразол, не выявлено
Y.Rep и соавт., 2011 г. [35]	172 пациента, получав- ших АСК (300 мг – на- грузочная доза, 100 мг/сут – поддержи- вающая доза) в сочета- нии с клопидогрелом (нагрузочная доза – 600 мг, поддерживаю- щая – 75 мг/сут). Из них 86 пациентов так- же принимали омепра- зол 20 мг/сут, а 86 че- ловек – плацебо	В группе омеп- разола – 62,08±10,62 го- да; в группе плацебо – 61,84±11,21 го- да	Омепра- зол 20 мг/сут/пла- цебо	86/86	30 дней	22 В качестве клинически значимых событий рас- сматривались стено- кардия, ИМ, транзитор- ная ишемическая ата- ка, инсульт (геморраги- ческий и ишемиче- ский), желудочно-ки- шечное кровотечение	Омепразол значительно снижает эффективность клопидогрела и не уве- личивает риск ишемиче- ских событий у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. У этих пациентов омепра- зол уменьшает риск разви- тия желудочно-кишечных кровотечений

Таблица 2. Результаты рандомизированных клинических исследований по влиянию ИПП на эффективность терапии антиагрегантами (продолжение)

Table 2. Results of randomized clinical studies of PPI influence on antiplatelet therapy effectiveness

Исследование, год	Число пациентов	Средний возраст пациентов	ИПП (генерик)/препарат сравнения	ИПП+/ИПП-, число пациентов	Длительность периода наблюдения	Число ОНСС (в группе ИПП)	Результаты
D.Bhatt и соавт., 2010 г. [36]	3761:1876 в группе омепразола и 1885 в группе плацебо. Пациенты получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут и АСК в дозе от 75 до 325 мг/день	В группе ИПП 68,5 (60,7–74,4) года, в контрольной группе – 68,7 (60,6–74,7) года	Омепразол 20 мг	1,876/1885	Медиана периода наблюдения составила 106 дней, максимальный период наблюдения – 341 день (межквартильный размах от 55 до 166 дней)	55 Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка – сердечно-сосудистая смерть/нефатальный ИМ/необходимость в реваскуляризации миокарда/инсульт. Первичная желудочно-кишечная конечная точка – явное или скрытое желудочно-кишечное кровотечение, симптоматические гастродуоденальные язвы или эрозии, затруднение эвакуации пищи из желудка, перфорация его стенки	Желудочно-кишечные кровотечения – 51 пациент; частота событий – 1,1% в группе омепразола и 2,9% в группе плацебо через 180 дней (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18–0,63; $p<0,001$). Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ также была статистически значимо меньше в группе омепразола, чем в группе плацебо (ОР 0,13, 95% ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$). В общей сложности у 109 пациентов было зарегистрировано сердечно-сосудистое событие, частота – 4,9% в группе омепразола и 5,7% – в группе плацебо (ОР 0,99, 95% ДИ 0,68–1,44; $p=0,96$). В подгруппах высокого риска не выявлено статистически значимых отличий
J.Cai и соавт., 2010 г. [37]	60 больных, омепразол – 20 пациентов, пантопразол – 20 пациентов и 20 лиц в контрольной группе	Нет данных. Исходные характеристики больных были сопоставимы во всех 3 группах	Омепразол 20 мг/сут/пантопразол 40 мг/сут	20 пациентов в группе омепразола; 20 пациентов в группе пантопразола; 20 пациентов в контрольной группе	30 дней	ОНСС – смерть от сердечно-сосудистых причин/ИМ/инсульт. Частота кровотечений	Не было статистически значимой разницы в частоте ОНСС между 3 группами. По сравнению с контрольной группой риск кровотечения снижался в группе омепразола или пантопразола ($p<0,05$), статистически значимых различий между группами омепразола и пантопразола не выявлено

Примечание. ИРТ – индекс реактивности тромбоцитов.

том числе пациенты с ОКС и после стентирования. Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка представляла собой комбинированную точку: сердечно-сосудистая смерть/нефатальный ИМ/необходимость в реваскуляризации миокарда/инсульт. Первичной желудочно-кишечной конечной точкой являлись явное или скрытое желудочно-кишечное кровотечение, симптоматические гастродуоденальные язвы или эрозии, затруднение эвакуации пищи из желудка, а также перфорация его стенки. В итоговый анализ вошел 3761 пациент. Группа омепразола включала в себя 1876 пациентов, плацебо – 1885 лиц. В данных группах, соответственно, средний возраст составил 68,5 и 68,7 года (межквартильный разброс 60,7–74,4 и 60,6–74,7 года), лица мужского пола – 66,9 и 69,5%, ЧКВ в анамнезе – у 71,7 и 71,4%, ОКС в анамнезе – у 42,2 и 42,6%, ИМ в анамнезе – у 30,5 и 28,5%, АГ – у 80,1 и 81,4%, СД – у 31,7 и 28,6%. Хотя максимальный период наблюдения равнялся 2 годам, средний период наблюдения составил всего 180 дней. По результатам исследования установлено, что частота наступления желудочно-кишечной первичной конечной точки в течение 180 дней в группе омепразола составила 1,1% и 2,9% – в группе плацебо (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18–0,63; $p<0,001$). Частота явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ также была ниже в группе омепразола (ОР 0,13, 95% ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$). Частота первичной сердечно-сосудистой конечной точки в группе омепразола равнялась 4,9%, в группе плацебо – 5,7% (ОР 0,99, 95% ДИ 0,68–1,44; $p=0,96$). Однако у данного исследования имеется ряд существенных ограничений.

Основное исследование COGENT, проводившееся в 15 странах, было досрочно прекращено в декабре 2008 г. в связи с банкротством спонсора, поэтому включение было остановлено до достижения запланированного объема выборки (4 тыс. пациентов). Срок наблюдения также был слишком мал для окончательного суждения об отсутствии влияния ИПП омепразола на риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Так, хотя оценки Каплана–Майера были рассчитаны для 180 дней, средняя длительность наблюдения в исследовании составляла лишь 110 дней, поэтому даже эффективность ИПП к концу 6-месячного периода нельзя считать столь же хорошо доказанной, как и в его начале.

Наблюдательные когортные исследования

В международном многоцентровом проспективном исследовании ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy With Drug-Eluting Stents study) [38] изучалось влияние терапии ИПП в сочетании с клопидогрелом на реактивность тромбоцитов и клинические исходы у пациентов, перенесших успешное ЧКВ с установкой как минимум одного стента с лекарственным покрытием и находящихся на ДАТ (сочетание АСК с клопидогрелом). В работу вошли 8582 пациента. Из них группу больных с сопутствующей терапией ИПП, назначенной непосредственно при ЧКВ, составили 2697 больных (средний возраст 64,4±10,5 года, 29,9% женщин, СД имел место у 34,8% пациентов, АГ – 83,7%, курение – 22,7%, ИМ в анамнезе – 28,6%, ЧКВ в анамнезе – 46,6%, АКШ в анамнезе – 19,6%, стабильная

ИБС – 42,6%, острый ИМ при поступлении – 25,6%). Период наблюдения равнялся 2 годам. Данные о применяемых ИПП в исследовании не приводятся. После поправки на различия в исходных характеристиках пациентов авторы пришли к выводу, что использование ИПП независимо от наличия других факторов риска ассоциируется с высокой реактивностью тромбоцитов (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,25–1,52; $p=0,001$). При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на коэффициент предрасположенности (propensity-adjusted) было обнаружено, что применение ИПП после выписки из стационара независимо взаимосвязано с повышенным риском ОНССС (кардиогенной смерти, ИМ, необходимостью в повторной реваскуляризации пораженного сосуда) на протяжении 2-летнего периода наблюдения (ОР 1,21, 95% ДИ 1,04–1,42; $p=0,02$).

Ретроспективные исследования

В первую очередь заслуживают внимания ретроспективные анализы 2 РКИ CAPRIE и CREDO [19].

CAPRIE [27] представляло собой проспективное РКИ пациентов высокого риска ($n=19\,185$), перенесших в анамнезе либо ИМ, либо ишемический инсульт, либо имеющих заболевание периферических артерий. Пациенты получали либо 325 мг АСК в сутки, либо 75 мг клопидогрела. Первичной конечной точкой являлось сочетание ишемического инсульта, ИМ и сосудистых смертей как минимум в течение 1 года лечения. В группу больных, получавших ИПП, вошли 218 человек (из них 216 больных принимали омегразол и 2 – лансопразол). В группах пациентов, находящихся на терапии ИПП и без такового лечения, средний возраст, соответственно, составил $63,9 \pm 11,0$ и $62,5 \pm 11,1$ года; лица женского пола – 30,7 и 27,7%; курение имело место у 23,9 и 29,6% больных соответственно, АГ – у 49,5 и 51,5%, СД – у 16,5 и 20,3%, стабильная стенокардия – у 32,6 и 21,6%, нестабильная стенокардия – у 11,9 и 8,6%, ИМ – у 39,4 и 32,8%. В результате исследования было обнаружено, что среди больных, получавших ИПП, частота наступления первичной конечной точки у тех из них, кто принимал клопидогрел, равнялась 11,7%, а у тех, кто получал АСК, данный показатель составлял 4,7% (расчетное ОР 2,66, 95% ДИ 0,94–7,50). Среди больных, не получавших ИПП ($n=18\,967$), частота первичной конечной точки в группе клопидогрела составила 9,8%, в группе АСК – 10,7% (расчетное ОР 0,90, 95% ДИ 0,83–0,99). Различия по частоте первичной конечной точки между пациентами, принимавшими и не принимавшими ИПП, были статистически значимы ($p=0,047$). Кроме того, среди больных, получавших клопидогрел ($n=9599$), частота первичной конечной точки у пациентов, находящихся на терапии ИПП, равнялась 14,0%, а у лиц, не принимавших ИПП, – 9,6% (расчетное ОР, основанное на изменяющихся во времени ковариатах, 2,66, 95% ДИ 1,94–3,63; $p<0,001$). Аналогичные показатели для больных, принимавших АСК ($n=9586$), составили 9,4 и 10,7% соответственно (расчетное ОР 1,17, 95% ДИ 0,78–1,76; $p=0,439$). После поправок на ковариаты и коэффициент предрасположенности применение ИПП в группе пациентов, получающих клопидогрел, оставалось статистически значимо ассоциированным с первичной конечной точкой (расчетное ОР 2,39, 95% ДИ 1,74–3,28; $p<0,001$), в отличие от этого в группе больных, принимавших АСК, такая взаимосвязь статистической значимости не достигала (расчетное ОР 1,04, 95% ДИ 0,70–1,57; $p=0,834$).

CREDO [26] являлось проспективным рандомизированным двойным-слепым плацебо-контролируемым исследованием, в которое вошли 2116 пациентов, перенесших ЧКВ. Пациенты рандомизировались в промежуток от 3 до 27 ч до проведения ЧКВ либо в группу, получавших нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг), либо плацебо. Впоследствии всем пациентам в открытом виде назначался клопидогрел на период в 28 дней. После этого больные,

изначально рандомизированные на нагрузочную дозу клопидогрела, продолжали его прием (75 мг/сут) на протяжении 11 мес; пациенты же, которые изначально получили «нагрузочную дозу» плацебо, продолжали его прием в течение 11 мес. Составная первичная конечная точка в исследовании включала в себя сочетание:

- а) в течение 28 дней общей смертности, ИМ и экстренной реваскуляризации пораженного сосуда-мишени;
- б) общую смертность, ИМ и инсульт, все на протяжении 1 года.

В группах больных, принимавших ИПП ($n=374$) и не принимавших данные препараты ($n=1742$), исходные характеристики были, соответственно, следующими: средний возраст – $61,8 \pm 11,0$ и $61,6 \pm 11,1$ года, курение – у 28,9 и 30,9%, СД – 27,3 и 26,3%, АКС в анамнезе – 18,4 и 15,3%, ЧКВ в анамнезе – 35,3 и 26,3%, фибрилляция предсердий – 4,8 и 4,5%, АГ – 69,0 и 68,4%, ИМ в анамнезе – 37,2 и 33,2%, инсульт в анамнезе – 6,1 и 6,8%. Из 374 больных, находящихся на терапии ИПП, 218 получали лансопразол, 155 – омегразол, 15 – пантопразол и 9 – рабепразол. В результате было обнаружено, что частота 28-дневной первичной конечной точки в группе ИПП составляла 11,1% среди больных, находившихся на клопидогреле, и 10,3% – среди пациентов, получавших плацебо (расчетное ОР 1,10, 95% ДИ 0,57–2,11). Среди больных, не получавших ИПП, частота первичной конечной точки у лиц, принимавших клопидогрел, равнялась 5,8% и 7,8% – у лиц, рандомизированных в группу плацебо (расчетное ОР 0,74, 95% ДИ 0,50–1,10). Различия между группами пациентов, получавших и не получавших ИПП, статистически не значимы ($p=0,315$).

В группе пациентов, рандомизированных на нагрузочную дозу клопидогрела ($n=900$), у лиц, получавших и не получавших ИПП, частота 28-дневной первичной конечной точки составила, соответственно, 10,1 и 5,4% (ОР 1,82, 95% ДИ 1,10–3,04; $p=0,021$). В отличие от этого, в группе плацебо ($n=915$) аналогичные показатели составили 9,1 и 7,9% (ОР 1,16, 95% ДИ 0,72–1,88). После поправок на ковариаты и коэффициент предрасположенности использование ИПП оставалось статистически значимо взаимосвязанным с первичной конечной точкой у пациентов, принявших нагрузочную дозу клопидогрела (расчетное ОР 1,71, 95% ДИ 1,09–2,91; $p=0,047$), но не у больных, получавших плацебо (расчетное ОР 1,13, 95% ДИ 0,70–1,84; $p=0,617$).

Что касается первичной конечной точки в течение 1 года, то ее частота у больных, получающих ИПП и рандомизированных в группу клопидогрела и плацебо, соответственно, составила 12,8 и 15,9% (расчетное ОР 0,82; 95% ДИ 0,48–1,40). У пациентов, не принимающих ИПП, те же показатели составили 7,6 и 10,5%, соответственно (расчетное ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,98). Различия между группами ИПП+ и ИПП– статистически не значимы ($p=0,682$).

В группе больных, рандомизированных в группу клопидогрела ($n=1053$), частота первичной конечной точки в течение года у лиц, принимающих и не принимающих ИПП, была, соответственно, 12,0 и 7,0% (расчетное ОР 95% ДИ 1,07–2,63; $p=0,024$). В группе плацебо ($n=1063$) те же показатели составили 14,8 и 10,0% (расчетное ОР 1,61, 95% ДИ 1,10–2,35; $p=0,014$). После поправки на ковариаты и коэффициент предрасположенности терапия ИПП оставалась статистически значимо ассоциированной с первичной конечной точкой в течение 1 года как в группе клопидогрела (расчетное ОР 1,67, 95% ДИ 1,06–2,64; $p=0,027$), так и в группе плацебо (расчетное ОР 1,56, 95% ДИ 1,06–2,30; $p=0,025$).

В другой работе S. Goodman и соавт. [20] провели ретроспективный анализ многоцентрового двойного слепого РКИ PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial) с целью анализа взаимосвязи между использованием ИПП и сердечно-сосудистыми событиями в течение года (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульты). В исследование вошли 18 624 пациента, из них группу клопидогрела соста-

вили 9291 пациент (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки), группу тикагрелора – 9333 больных (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки). В общей структуре назначаемых ИППП превалировал омегапрозол – 48,9% (n=3200), затем следовал пантопрозол – 30,1% (n=1967), затем эзомепрозол – 11,7% (n=764), лансопрозол – 7,8% (n=510) и, наконец, рабепрозол – 1,5% (n=97). В группе клопидогрела ИППП получали 3255 (35,0%) пациентов, в группе тикагрелора – 3284 (35,2%) больных. Критериями включения служило наличие ОКС с элевацией сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса и выполненное первичное ЧКВ, или наличие по крайней мере 2 критериев из следующих: изменения сегмента ST, повышение в крови маркеров некроза миокарда, возраст 65 лет и старше, ИМ или АКШ в анамнезе, поражение коронарных артерий (стеноз 50% и более в 2 сосудах и более), инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, стеноз сонных артерий 50% и более или реваскуляризация головного мозга, заболевания периферических артерий, СД, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². В группах пациентов, получавших и не получавших ИППП, соответственно, средний возраст составил 63 года (от 54 до 71 года – представлены 25 и 75-й перцентиль) и 62 года (от 54 до 70 лет), в возрасте 75 лет и старше – 16,8% (n=1098) и 14,7% (n=1776), СД имел место у 25,8 и 24,7%, АГ – 65,6 и 65,4%, ИМ в анамнезе – 20,8 и 20,5%, ЧКВ в анамнезе – 15,2 и 12,4%, АКШ – 6,9 и 5,4%, пептическая язва ЖКТ – 2,4 и 0,9%. По результатам анализа было обнаружено, что частота первичной конечной точки была выше среди пациентов, получавших ИППП, в сравнении с теми, кто их не принимал, как в группе клопидогрела (13,0% против 10,9%, ОР 1,20, ДИ 1,04–1,38), так и в группе тикагрелора (11,0% против 9,2%, 1,24, ДИ 1,07–1,45). Пациенты, принимавшие другие гастропротекторы, отличные от ИППП, в сравнении с теми, кто принимал ИППП, имели сходную частоту развития первичных конечных точек как в группе клопидогрела (ОШ 0,98, ДИ 0,79–1,23), так и в группе тикагрелора (ОШ 0,89, ДИ 0,73–1,10). При анализе частоты первичной конечной точки по конкретным ИППП в сравнении с терапией без гастропротекторов статистически значимые различия были получены только для омегапрозола, как в группе клопидогрела (ОШ 1,41, ДИ 1,19–1,68), так и в группе тикагрелора (ОШ 1,33, ДИ 1,13–1,57) и для пантопрозола при терапии тикагрелором (ОШ 1,28, ДИ 1,04–1,56).

Еще одним РКИ, в котором оценивалось влияние ИППП на терапию антиагрегантами, явилось исследование TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) [39], в которое вошли 13 608 пациентов с ОКС и которым было проведено ЧКВ. Было сформировано 2 группы: пациенты 1-й из них (n=6813) получали прасугрел (60 мг – нагрузочная доза, 10 мг/сут – поддерживающая доза), 2-й (n=6795) – клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза, 75 мг/сут – поддерживающая доза). Первичная комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. В работу не включались больные с повышенным риском кровотечений. Решение о необходимости применения ИППП принималось лечащим врачом, и пациенты включались в первичный анализ, если они получали ИППП на этапе рандомизации. Среди всех вошедших в работу пациентов ИППП были назначены 4529 (33,3%) больным, из них 1844 человека принимали пантопрозол, 1675 – омегапрозол, 613 – эзомепрозол, 441 – лансопрозол, 66 – рабепрозол. В сформированных группах (терапия клопидогрелом или прасугрелом в сочетании с ИППП или без них) средний возраст составил 60–62 года, лица мужского пола – 70,3–76,0%, сопутствующая АГ имела у 63,5–65,9%, СД – 22,5–24,2%, ИМ в анамнезе – 17,6–18,2%, АКШ в анамнезе – 7,1–8,0%, пептическая язва ЖКТ – 4,1–10,2%. В данном ис-

следовании не было выявлено взаимосвязи между применением ИППП и риском развития первичной конечной точки как в группе клопидогрела (ОР 0,94, 95% ДИ 0,80–1,11), так и в группе прасугрела (ОР 1,00, 95% ДИ 0,84–1,20).

Также был проведен метаанализ [19] 4 описанных исследований (CAPRIE, CDEDO, PLATO и TRITON), объединивший в общей сложности 53 510 пациентов. Из них 26 723 пациента получали клопидогрел, а 26 787 больных – иные антитромбоцитарные лекарственные средства, на метаболизм которых ИППП не влияют. ИППП в общей сложности принимали 12 581 (23,5%) пациент, и у 40 929 человек такая терапия отсутствовала. По данным метаанализа среди больных, рандомизированных в группу клопидогрела, у лиц, получающих ИППП, в сравнении с теми, кто данные препараты не получал, ОР возникновения неблагоприятных событий составляло 1,41 (95% ДИ 0,99–2,00; p=0,053). Аналогичный показатель в группе пациентов с иной антитромбоцитарной терапией равнялся 1,16 (95% ДИ 0,98–1,38; p=0,08). Статистически значимые данные о взаимодействии между ИППП и клопидогрелом отсутствовали (p=0,39).

В исследовании I.Tentzeris и соавт. [40] изучалось влияние сопутствующей терапии ИППП у пациентов, перенесших ЧКВ и стентирование и находящихся на ДАТ (100 мг/сут АСК в сочетании с клопидогрелом – нагрузочная доза от 300 до 600 мг, поддерживающая 75 мг/сут), на риск развития тромбоза стента, ОКС, общую и сердечно-сосудистую смертность. Исследование представляло собой ретроспективный анализ с применением псевдорандомизации для исключения системной ошибки при разделении пациентов на группы. В работу вошли 1210 больных, ретроспективно разделенных на группу, получавшую ИППП в сочетании с ДАТ (n=691), и группу, находящуюся на ДАТ без ИППП (n=519). Средний возраст пациентов в указанных группах составил, соответственно, 64,11±12,42 и 64,44±11,87 года, в обеих группах преобладали мужчины – 65,4 и 72,6% (p=0,007 между группами), соответственно, СД имел место у 18,7 и 26,0% больных (p=0,002), АГ – 73,7 и 78,2%, курение – 27,9 и 23,1%, ИМ в анамнезе – 18,7 и 19,7%, ЧКВ в анамнезе – 13,2 и 15,4%, АКШ – 4,5 и 4,4%, ОКС – 52,2 и 34,3% (p<0,001). Период наблюдения составлял 7,8±3,6 мес. В структуре применяемых ИППП преобладал пантопрозол (у 75,7% больных), затем следовал эзомепрозол (14,3%), омегапрозол (4,5%), лансопрозол (3,8%), рабепрозол (1,6%). В результате исследования авторы пришли к выводу, что длительное использование ИППП вместе с ДАТ не ассоциировано с увеличением риска кардиоваскулярной или смерти по иным причинам, повторного ОКС, а также риска тромбоза стента. Статистически значимого влияния сопутствующей терапии ИППП на клинические исходы также не было обнаружено при проведении субанализов в подгруппах больных, поступивших с ОКС для экстренного ЧКВ, и у пациентов со стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ; в подгруппах с установленными стентами с лекарственным покрытием и голометаллическими, с наличием/отсутствием СД, у женщин и у мужчин, у больных старше и моложе 75 лет.

В другой работе [41] изучалось влияние терапии ИППП на риск тромбоза стента у лиц, перенесших ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием и получающих ДАТ, одним из компонентов которой являлся клопидогрел. Исследование представляло собой ретроспективный анализ когорты из 3338 пациентов, 698 человек из которых принимали клопидогрел. Всем больным перед стентированием назначалась нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) и АСК (500 мг), после ЧКВ доза клопидогрела составляла 75 мг 2 раза в сутки в течение максимум 3 дней, затем 75 мг 1 раз в сутки в сочетании с АСК 100 мг 2 раза в день. Период наблюдения равнялся 30 сут. Первичной конечной точкой служило развитие тромбоза стента. Вторичной конечной точкой являлось сочетание смерти от любых причин, тромбоза стента и развития ИМ. В группах больных, принимаю-

щих и не принимающих ИПП, средний возраст составлял, соответственно $68,7 \pm 11,1$ и $66,3 \pm 10,8$ года, лица женского пола – 30,1 и 22,5%, АГ имела место, соответственно, у 62,9 и 66,1% пациентов, СД – 28,8 и 25,0%, курение – 16,5 и 17,2%, ИМ в анамнезе – 36,1 и 29,5%, ИМ при поступлении – 12,3 и 10,3%, АКШ в анамнезе – 12,8 и 12,1%. В группе больных, принимающих ИПП, наиболее часто назначался пантопразол (77,1%), затем эзомепразол (17,0%), омепразол (5,4%), лансопразол (0,3%) и рансопразол (0,1%). При мультивариантном анализе было выявлено, что применение ИПП не ассоциируется с частотой тромбоза стента (ОР 1,8, 95% ДИ 0,7–4,7; $p=0,23$) или ИМ (ОР 1,3, 95% ДИ 0,8–2,3; $p=0,11$). Вместе с тем лечение ИПП статистически значимо ассоциировалось со смертностью (ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,3; $p=0,02$) и смертностью и тромбозом стента (ОР 3,3, 95% ДИ 1,7–6,7; $p=0,02$). Однако авторы пришли к выводу, что такая взаимосвязь между приемом ИПП и смертностью обусловлена более высоким исходным профилем сердечно-сосудистого риска в группе больных, получающих ИПП.

Регистровые исследования

J.Chandrasekhar и соавт. [42] провели анализ данных пациентов, включенных в регистр PARIS (Patterns of Non-Adherence to Dual Antiplatelet Therapy in Stented Patients), которым было проведено стентирование и которые получали ДАТ в виде сочетания клопидогрела с АСК. Целью исследования явилось изучение исходов у данной категории больных в зависимости от сопутствующего применения ИПП. В работу вошли 4635 пациентов (средний возраст $64,4 \pm 11,4$ года; у 80,3% имела АГ, у 32,8% – СД, у 24% – ИМ в анамнезе, у 36,3% – стентирование в анамнезе, у 41,7% – ОКС). В группе пациентов, получавших ИПП ($n=1062$), по сравнению с теми, кто не принимал ИПП, был статистически значимо больше средний возраст ($65,4 \pm 11,1$ и $64,1 \pm 11,4$ года соответственно, $p=0,0015$), в анамнезе чаще встречались ИМ (27,1 и 23,1% соответственно, $p=0,0074$) и стентирование (40,2 и 35,1% соответственно, $p=0,0025$). Данные о частоте применения конкретных представителей класса ИПП в публикации не указаны. Период наблюдения в исследовании составлял 24 мес. Первичными конечными точками являлись ОНССС (сочетание кардиогенной смерти, тромбоза стента, ИМ и наличия показаний к выполнению реваскуляризации пораженной коронарной артерии) и развитие кровотечений по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium) и TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Вторичной конечной точкой служили системные неблагоприятные сердечно-сосудистые события – СНССС (Net adverse cardiovascular events), представляющие собой сочетание ОНССС и кровотечений 3 или 5-го типа по BARC. По итогам работы было обнаружено, что у больных, применяющих ИПП, в сравнении с теми, у кого такая терапия отсутствовала, был и выше риск ОНССС (ОР 1,27, 95% ДИ 1,04–1,55), СНССС (ОР 1,21, 95% ДИ 1,01–1,44) и необходимость в реваскуляризации пораженной коронарной артерии (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,71). Статистически значимых различий по риску кровотечений между указанными группами обнаружено не было. В группе больных, использующих ИПП, нарушения схемы приема ДАТ на протяжении 2 лет регистрировались реже по сравнению с теми, кто ИПП не принимал (10,0 и 14,7% соответственно, $p<0,0001$). Вместе с тем статистически значимых различий между группами в частоте отмены и прерывания ДАТ выявлено не было. В сравнении с больными, продолжающими ДАТ и не принимающими ИПП, прерывание ДАТ как в группе лиц с сопутствующей терапией ИПП, так и в группе больных без такового лечения ассоциировалось с большей частотой ОНССС (соответственно, ОР 2,34, 95% ДИ 1,38–3,97 и ОР 1,41, 95% ДИ 1,02–1,94). В дополнение к этому у лиц, не получавших ИПП, при прерывании ДАТ наблюдался более высокий риск развития 3 и 5-го типов кровотечений по BARC (ОР 2,06, 95% ДИ

1,21–3,51). При анализе чувствительности к уровню риска в зависимости от типа ИПП не было обнаружено статистически значимых различий в частоте ОНССС между подгруппой больных, принимавших пантопразол или рабепразол, в сравнении с подгруппой пациентов, получавших омепразол, или эзомепразол, или лансопразол (16,9 и 12,6%, $p=0,10$).

Другое проспективное регистровое исследование, в котором изучалась взаимосвязь между применением ИПП и риском развития тромботических осложнений у пациентов, получающих ДАТ, было проведено А.Л.Комаровым и соавт. [43]. В него вошли 391 пациент (средний возраст $61,2 \pm 10,4$ года; возрастной разброс от 35 до 85 лет) со стабильной ИБС, прошедшие успешное плановое ЧКВ и принимающие АСК в дозе 75–100 мг/сут в сочетании с клопидогрелом в течение 6–12 мес после данной процедуры. Наличие состояний, увеличивающих риск желудочно-кишечных кровотечений, не служило критерием не включения в работу. Решение о необходимости назначения ИПП принимал лечащий врач. Среди всех вошедших в исследование больных 47 человек получали омепразол, 90 лиц – пантопразол, а оставшимся 254 пациентам ИПП назначены не были. Длительность периода наблюдения составляла 1–3 года (медиана – 18 мес). Среди сопутствующей патологии у 88,2% больных имела АГ, у 21,7% – СД, ИМ в анамнезе – у 57,3%, повторный ОКС в анамнезе – у 13,6%, атеросклероз сонных артерий и/или артерий нижних конечностей – у 20,2%. При анализе различий по исходным характеристикам было обнаружено, что в группе омепразола по сравнению с пациентами, не принимающими ИПП, была выше только частота лиц с ожирением (100% и 41,7% соответственно; $p<0,001$). В группе пантопразола в сравнении с группой омепразола чаще встречался СД (25,6 и 10,6% соответственно; $p=0,04$). Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности, ОКС, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоза периферических артерий, а также тромбоза легочной артерии. По итогам анализа данных регистра было обнаружено, что доля пациентов, у которых в конце периода наблюдения не возникли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, была статистически значимо ниже в группе омепразола по сравнению с лицами, не получающими ИПП (0,56 и 0,84 соответственно; Log-Rank $p=0,003$), для пантопразола такой закономерности обнаружено не было (0,89 и 0,84 соответственно; Log-Rank $p=0,21$). Напротив, прием омепразола служил независимым предиктором развития тромботических осложнений после ЧКВ (ОШ 3,75, 95% ДИ 1,72–8,17; $p=0,0009$).

Таким образом, результаты нескольких метаанализов, ряда проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют о повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ИБС, принимающих сопутствующую терапию ИПП. Эти данные, однако, не нашли подтверждения в малочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Необходимо проведение крупных хорошо спланированных рандомизированных исследований для окончательного ответа на вопрос о безопасности применения ИПП у пациентов, перенесших ЧКВ или АКШ, в том числе при ОКС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi296
2. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management

- of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
 4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39 (3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
 5. Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (1): e377. DOI: 10.1097/MD.0000000000000377
 6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
 7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88.
 8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15 (5): 625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083
 9. Levine GN, Bates ER, Bittl JA 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. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (10): 1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
 10. Hu W, Tong J, Kuang X et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (3): e9638. DOI: 10.1097/MD.00000000000009638
 11. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (8): 939–47. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.8.939
 12. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Patsourakos NG et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *Can J Cardiol* 2010; 26 (2): e54–7.
 13. Evanchan J, Donnelly MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33 (3): 168–71. DOI: 10.1002/clc.20721
 14. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P et al. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (2): 162–70. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958884
 15. Aihara H, Sato A, Takeyasu N et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80 (4): 556–63. DOI: 10.1002/ccd.23327
 16. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurta A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (1): 3. DOI: 10.1186/s12872-016-0453-6
 17. Douglas U, Evans SJ, Hingorani AD et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012; 345: e4388. DOI: 10.1136/bmj.e4388
 18. Bhurke SM, Martin BC, Li C et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (9): 809–18. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x
 19. Dunn SP, Steinhilb SR, Bauer D et al. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (1): e004564. DOI: 10.1161/JAHA.112.004564
 20. Goodman SG, Clare R, Pieper KS et al. 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 (8): 978–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
 21. Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT et al. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0135915. DOI: 10.1371/journal.pone.0135915
 22. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor. *Circ J* 2012; 76 (1): 71–8.
 23. Macaione F, Montaina C, Evola S et al. Impact of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors on the outcome of patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation. *ISRN Cardiol* 2012; 2012: 692761. DOI: 10.5402/2012/692761
 24. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med* 2012; 271 (3): 257–63. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02423.x.
 25. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016; 174: 95–102. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.01.015
 26. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2411–20.
 27. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *CAPRIE Steering Committee. Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
 28. Huang B, Huang Y, Li Y et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2012; 43 (3): 212–24. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.04.004
 29. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99 (8): 520–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371
 30. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018; 9: 1550. DOI: 10.3389/fphys.2018.01550
 31. Melloni C, Washam JB, Jones WS et al. 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 (1): 47–55. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177
 32. Ng FH, Tunggal P, Chu WM et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (3): 389–96. DOI: 10.1038/ajg.2011.385
 33. Yano H, Tsukahara K, Morita S et al. Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circ J* 2012; 76 (11): 2673–80.
 34. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (3): 791–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056
 35. Ren YH, Zhao M, Chen YD et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124 (6): 856–61.
 36. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1909–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
 37. Cai J, Wu Q, Fan L et al. Impact of different proton pump inhibitors on the antiplatelet activity of clopidogrel in combination with aspirin for patients undergoing coronary stent implantation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2010; 26 (3): 266–9.
 38. Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ 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 (10): pii: e001952. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001952
 39. 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 (9694): 989–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
 40. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S et al. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost* 2010; 104 (6): 1211–8. DOI: 10.1160/TH10-04-0218
 41. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost* 2010; 104 (3): 626–32. DOI: 10.1160/TH09-11-0800
 42. Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89 (7): E217–E225. DOI: 10.1002/ccd.26716
 43. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Мурасеева В. и др. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Терапевтический архив*. 2018; 9: 92–100.
 44. [Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Muraseeva V. et al. Priem ingibitorov protonnoi pompy i prognoz patsientov posle planovykh chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Terapevicheskii arkhiv*. 2018; 9: 92–100 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РФНКЦ. E-mail: ak_info@list.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РФНКЦ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кравченко Евгений Владимирович – студент 4-го курса лечебного фак-та, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: effetivo@icloud.com

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: o.v.bondarets@gmail.com

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: tguseva65@mail.ru

Alekssei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ak_info@list.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Evgenii V. Kravchenko – Fourth year student of Medical Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: effetivo@icloud.com

Olga V. Bondarets – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine and Occupational disease, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: o.v.bondarets@gmail.com

Tatiana F. Guseva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine and Occupational disease, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: tguseva65@mail.ru