

# Безопасность и эффективность двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом на фоне применения ингибитора протонной помпы после перенесенного острого коронарного синдрома: результаты многоцентрового украинского исследования

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, О.С. Гурьева, А.А. Степура, Д.А. Белый от имени исследователей

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

**Резюме.** В статье представлены результаты открытого, рандомизированного многоцентрового исследования безопасности и эффективности применения двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом на фоне применения ингибитора протонной помпы после перенесенного острого коронарного синдрома.

**Ключевые слова:** двойная антитромбоцитарная терапия, ингибитор протонной помпы, взаимодействие, острый коронарный синдром.

Начало нового тысячелетия ознаменовалось прорывом в области клинических разработок у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особенно это коснулось неотложной кардиологии — больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Ранняя реваскуляризация миокарда у больных с окклюзией коронарной артерии (ОКС с подъемом сегмента ST) путем проведения фармакологической и механической реперфузии с параллельным осуществлением агрессивной анти-тромботической терапии антитромбоцитарными препаратами, антикоагулянтами уже перестала быть областью научных исследований и заняла прочное место в стандартах оказания помощи во всех странах. В отечественных рекомендациях по лечению больных с ОКС также указано о необходимости сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела практически всем больным. Однако несмотря на то, что эффективность такой комбинации доказана в целом ряде больших клинических исследований, многие врачи ограничиваются ее применением только у больных ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводится тромболитическая или первичная стентирование. Такой подход оправдывают риском развития кровотечений, который, действительно, возрастает с увеличением числа назначаемых антитромботических препаратов и длительности их применения. Для снижения риска развития желудочных кровотечений на фоне такой терапии в 2008 г.

группа экспертов нескольких американских обществ предложила специальную схему обследования больного, который должен длительно принимать антикоагулянтную или комбинированную антитромбоцитарную терапию. Если в анамнезе пациента язва желудка или двенадцатиперстной кишки, необходимо провести исследование на наличие *Helicobacter pylori* и в случае его выявления — лечение (эрадикацию) с последующим назначением терапии, влияющей на свертываемость крови. При ОКС, когда нет времени на такие исследования и лечение, рекомендовали применять ингибиторы протонной помпы (ИПП) или блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Казалось бы, проблема с риском кровотечений преодолена, однако практически сразу появились публикации о возможном риске тромботических событий (Gupta E. et al., 2010; Huang C. et al., 2010; Stockl K. et al., 2010) на фоне применения ИПП вследствие фармакологического взаимодействия этой группы препаратов с клопидогрелом (Liu T., Jaskevicius C., 2010). Блокада одного из ферментов цитохромоксидазы ИПП влечет за собой снижение выработки активного метаболита клопидогрела, уменьшая тем самым антитромботический потенциал комбинации указанных препаратов. Несмотря на наличие очевидного фармакологического взаимодействия ИПП и клопидогрела, предупреждения FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управ-

ление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США), не во всех исследованиях выявлено клиническое ухудшение течения заболевания в случае использования такой комбинации лекарств (Lettingo M., 2010; Banerjee S. et al., 2011). Отметим, что в большинстве рандомизированных клинических исследований не зафиксировано увеличения числа осложнений на фоне применения различных ИПП. В специально же спланированном и проводившемся с применением омега-3 исследования COGENT (оно было прекращено преждевременно по причине банкротства компании) выявлено снижение частоты случаев кровотечений без возрастания тромботических событий (Bhatt D.L. et al., 2010).

Практически одновременно с началом исследования COGENT в 2008–2009 гг. рабочая группа по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины при поддержке Государственного экспертного центра Минздрава Украины и фармацевтической компании «Мили Хелскере Лтд.», Великобритания, разработала протокол многоцентрового исследования по оценке безопасности и эффективности двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом у больных с ОКС на протяжении 6 мес лечения. В качестве средства предупреждения возможных желудочных кровотечений был выбран ИПП рабепразол, применение которого ранее не изучалось у таких больных.

## Объект и методы исследования

Проведенное исследование является открытым рандомизированным многоцентровым. Оно проводилось в 30 центрах во всех регионах Украины. В исследование включали пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с диагнозом ОКС в течение первых 72 ч от развития симптоматики заболевания. Диагноз ОКС подтверждался наличием типичного ангинозного болевого приступа длительностью 10 мин, более выраженного в состоянии покоя, который сопровождался изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) (элевация или депрессия сегмента ST, острая блокада левой ножки пучка Гиса) и/или повышением уровня кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназа (КФК), МВ-КФК, тропонин Т или I).

Исключались больные с показаниями для назначения ИПП с лечебной целью, активными кровотечениями или клинически высоким риском развития кровотечений (коагулопатии, геморрагический диатез, перенесенное оперативное вмешательство, внутричерепное кровоизлияние), уровнем гемоглобина <100 г/л, количеством тромбоцитов <100 Г/л, необходимостью назначения непрямых антикоагулянтов или постоянного применения нестероидных противовоспалительных препаратов, противопоказаниями к назначению или непереносимостью клопидогрела, АСК или рабепразола. К критериям исключения также относились проведение первичного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) с целью реперфузии, кардиогенный шок, рефрактерные желудочковые нарушения ритма, выраженная сердечная недостаточность (IV ФК по NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия, уровень креатинина >200 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 3 раза выше нормы, декомпенсированный сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, наркотическими веществами, период беременности и кормления грудью.

В исследовании приняли участие 30 центров из разных регионов Украины. Включен 461 пациент (344 мужчины и 117 женщин) с диагнозом ОКС. Острый Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ) диагностирован у 281 пациента, ИМ без формирования зубца Q (без Q-ИМ) — у 88 пациентов и нестабильная стенокардия (НС) — у 92 больных.

В связи с тем, что данное исследование является исследованием IV фазы, а его дизайн планировался максимально приближенным к реальной клинической практике, то назначение сопутствующей терапии проводилось по решению врача-исследователя в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины по лечению больных с ОКС с элевацией и без стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ (Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, 2007;

Пархоменко О.М. та співавт., 2007; 2008; van de Werf F., et al., 2009). Все пациенты, соответствующие критериям включения и давшие согласие на участие в исследовании, получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг и АСК 300 мг (препарат Аспигрель «Мири Хелскере Лтд.»). В последующем пациентам назначалась поддерживающая доза клопидогрела 75 мг и АСК — 75 мг/сут. Каждый второй пациент рандомизировался в группу приема ИПП рабепразола (препарат Геердин «Мири Хелскере Лтд.»).

Оценка безопасности и эффективности терапии, регистрация побочных явлений, а также контроль приемственности пациента к лечению, выдача исследуемых препаратов и коррекция сопутствующей терапии проводились в течение периода госпитализации и в промежуточный визит через 90 дней от включения в исследование. Период лечения составил 180 дней. Данные длительного наблюдения были доступны для 439 пациентов — 3 пациента умерли в стационаре и с 19 (4,1%) пациентами по тем или иным причинам был утрачен контакт сразу после выписки из стационара. После завершения лечения был предусмотрен 2-недельный период наблюдения больных с целью анализа возможных побочных явлений. Пациентам, участвующим в исследовании, рекомендовали не применять профилактически флокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (фамотидин, ранитидин, циметидин) и другие препараты, влияющие на кислотообразующую функцию желудка.

В связи с предположительным влиянием применения ИПП на эффективность двойной антитромбоцитарной терапии в нашем исследовании в качестве основного критерия безопасности рассматривалась частота развития сердечно-сосудистых, в первую очередь, тромботических осложнений — повторный ИМ, НС, инсульт/транзиторная ишемическая атака, смерть. Также учитывались частота развития побочных явлений, изменение лабораторных показателей и приверженность пациентов к терапии. Эффективность применения рабепразола оценивалась по частоте развития или прогрессирования желудочно-кишечных осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений.

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel 2000» и статистической программы SPSS (версия 11, США). При этом достоверность отличий определяли по  $\chi^2$ -критерию. Значение  $p < 0,05$  считали достоверным.

## Результаты и их обсуждение

В результате рандомизации в основную группу были включены 255 пациентов. Первая доза рабепразола (10 мг) назначалась непосредственно после рандомизации, в дальнейшем препарат принимали в дозе 10 мг утром до еды. Контрольную группу составили 206 пациентов.

Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Пациенты двух групп не отличались по частоте выявления основных факторов риска ишемической болезни сердца и перенесенных сердечно-сосудистых событий. У больных основной группы в анамнезе достоверно чаще выявляли заболевания желудочно-кишечного тракта — гастропатию и язву желудка/двенадцатиперстной кишки. Такое неравномерное распределение, вероятно, отражает вмешательство субъективного мнения врачей-исследователей о целесообразности профилактики гастроэнтерологических осложнений у конкретного пациента в случайный характер рандомизации и является одной из слабых сторон данного исследования. В то же время это приближает дизайн и результаты исследования к реальной клинической практике и предопределяет его практическое значение. Из 461 пациента, включенного в исследование, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе выявлены у 6, при этом они в равной степени были распределены по двум группам.

Соотношение пациентов с заключительным диагнозом Q-ИМ/без Q-ИМ/НС было одинаковым в обеих группах и составило приблизительно 3/1/1 (табл. 2). Пациенты основной и контрольной групп также не отличались по частоте применения основных групп лекарственных препаратов. Реперфузионная (тромболитическая) терапия проведена лишь у ¼ пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST,

Таблица 1 Исходная характеристика участников исследования

Показатель, n (%)	Исходная характеристика участников исследования	
	Рабепразол (n=255)	Контроль (n=206)
Возраст, лет (M±m)	60,6±0,8	60,1±1,1
Мужской пол	189 (74,1)	155 (75,2)
Артериальная гипертензия	210 (82,4)	171 (83,0)
Сахарный диабет	31 (12,2)	23 (11,2)
Курение	108 (42,4)	83 (40,3)
ИМ	75 (29,4)	45 (21,8)
Стенокардия	146 (57,3)	109 (52,9)
ПКВ	8 (3,1)	5 (2,4)
Хроническая сердечная недостаточность	79 (31,0)	58 (28,2)
Инсульт	13 (5,1)	12 (5,8)
Догоспитальный прием:		
– АСК	82 (32,2)	64 (31,1)
– клопидогрел	12 (4,7)	7 (3,4)
<b>Гастроэнтерологический анамнез</b>		
Гастропатия	60 (23,5)	23 (11,2)
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки	43 (16,9)	7 (3,4)
Желудочно-кишечные кровотечения	4 (1,6)	2 (1,0)

включенных в исследование. Такая незначительная доля обусловлена, в первую очередь, возможностью включения больных в поздние сроки (до 72 ч) от развития ОКС, а также (в значительно меньшей степени) исключением пациентов после первичной ПКВ, и отражает состояние вопроса в реальной клинической практике. Нефракционированный гепарин вводился каждому 5-му пациенту, примерно в одинаковой доле случаев (у 1/3 пациентов) применяли низкомолекулярный гепарин и пентасахарид фондапаринукс натрия, примерно у 10% пациентов антикоагулянтная терапия по тем или иным причинам не проводилась. Отмечена высокая частота назначения статинов, тем более что 85,9% всех зарегистрированных пациентов начали получать статины уже с 1-х суток заболевания. Частое назначение нитратов и метаболических препаратов (триметазидин) является характерной чертой для Украины и отражает низкую частоту проведения реваскуляризационных процедур. После выписки из стационара в достаточно большой доле случаев применяли основные группы рекомендованных лекарственных средств, что положительно характеризует преемственность пациентов к проводимому лечению.

В целом проведенная сопутствующая терапия соответствовала действующим рекомендациям по ведению пациентов с ОКС, однако характеризовалась низкой частотой проведения реперфузионных процедур.

Анализ течения госпитального и длительного периода наблюдения не выявил существенных различий между группами по частоте развития основных сердечно-сосудистых событий (табл. 3). В то же время выявлено небольшое количество осложнений госпитального периода заболевания и низкий уровень летальности, что может быть объяснено отбором пациентов и возможностью более позднего (до 72 ч) их включения. Эти факторы, а также хорошее соблюдение рекомендованных режимов сопутствующей терапии обусловили достаточно редкую частоту повторных острых инфарктов миокарда (ОИМ), госпитализаций по поводу НС и сердечной недостаточности, отмеченные по результатам длительного наблюдения.

Дальнейший анализ по группам проводили с учетом гастроэнтерологического анамнеза. Гастропатия или язва желудка/двенадцатиперстной кишки диагностированы до поступления в стационар у 133 (28,9%) пациентов (103 в основной и 30 — в контрольной группе) и не выявлялись ранее у 328 (71,1%) пациентов (152 в основной и 176 — в контрольной группе). Пациенты основной и контрольной групп как с наличием, так и с отсутствием сопутствующей гастроэнтерологической патологии, не отличались по основным клинико-анамнестическим данным (табл. 4) и характеру проводимой сопутствующей терапии.

Применение рабепразола у пациентов с сопутствующей гастропатией или язвой желудка/двенадцатиперстной кишки при-

водило к уменьшению количества осложнений госпитального периода заболевания, в то время как у больных без указанного анамнеза сопровождалось достоверным повышением частоты рецидивов ОИМ и комбинированной конечной точки смерть/рецидив ОИМ/острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК)/кровоотечения (табл. 5). Отличий между сравниваемыми группами по результатам длительного наблюдения не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование показало возможность безопасного

длительного применения двойной антитромбоцитарной терапии у большинства пациентов, перенесших ОКС. Нами не ставилась задача оценить эффективность антитромбоцитарной терапии, поскольку это сделано ранее и данная терапия вошла в стандарты лечения. Риск кровотечений, которого так опасаются практические врачи, на протяжении 180 дней наблюдения был достаточно низким. По-видимому, играет роль и особенность настоящего исследования — оно проводилось у больных с низкой частотой первичных коронароангиографий и стентирова-

**Таблица 2** Заключительный диагноз и сопутствующая терапия

Показатель, n (%)	Рабепразол (n=255)	Контроль (n=206)
<b>Заключительный диагноз</b>		
Q-ИМ	165 (64,7)	117 (56,8)
Без Q-ИМ	43 (16,9)	45 (21,8)
НС	47 (18,4)	44 (21,4)
<b>Сопутствующая терапия в стационаре</b>		
Тромболитическая терапия	41 (16,1)	33 (16,0)
Антикоагулянтная терапия:		
– Нефракционированный гепарин	56 (22,0)	39 (18,9)
– Низкомолекулярный гепарин	86 (33,7)	71 (34,5)
– Фондапаринукс натрия	91 (35,7)	76 (36,9)
Блокаторы β-адренорецепторов	226 (88,6)	187 (90,8)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты рецепторов к ангиотензину II	222 (87,1)	183 (88,8)
Статины	240 (94,1)	195 (94,7)
Триметазидин	90 (35,3)	81 (39,3)
Нитраты	150 (58,8)	125 (60,7)
Диуретик	89 (34,9)	77 (37,4)
<b>Сопутствующая терапия после выписки до 180-го дня</b>		
Количество пациентов, n	241	198
Двойная антитромбоцитарная терапия	235 (97,5)	190 (96,0)
Блокаторы β-адренорецепторов	215 (89,2)	174 (87,9)
Ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов к ангиотензину II	205 (85,1)	163 (82,3)
Статины	208 (86,3)	171 (86,4)
Триметазидин	45 (18,7)	42 (21,2)
Нитраты	69 (28,6)	62 (31,3)
Диуретики	70 (29,0)	57 (28,8)

**Таблица 3** Частота развития осложнений госпитального периода и по результатам длительного наблюдения

Показатель, n (%)	Рабепразол (n=255)	Контроль (n=206)
<b>Госпитальный период</b>		
Рецидив ИМ	15 (5,9)	6 (2,9)
Постинфарктная стенокардия	32 (12,5)	26 (12,6)
Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН)	22 (8,6)	16 (7,8)
Фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия (ФЖ/ЖТ)	9 (3,5)	7 (3,4)
Смерть	1 (0,4)	2 (1,0)
Кровотечение	2 (0,8)	2 (1,0)
<b>180 дней наблюдения</b>		
Количество пациентов, n	241	198
ИМ	6 (2,5)	6 (3,0)
НС	15 (6,2)	11 (5,6)
Сердечная недостаточность	9 (3,7)	8 (4,0)
Смерть	3 (1,2)	6 (3,0)
Смерть/Кровотечения	7 (2,9)	8 (4,0)

**Таблица 4** Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия гастроэнтерологической патологии

Показатель, n (%)	Пациенты с гастроэнтерологической патологией		Пациенты без гастроэнтерологической патологии	
	Рабепразол (n=103)	Контроль (n=30)	Рабепразол (n=152)	Контроль (n=176)
Возраст, лет (M±m)	59,9±1,0	56,6±1,7	59,9±0,9	56,2±0,9
Мужской пол	77 (74,8)	25 (83,3)	111 (73,0)	130 (73,9)
Артериальная гипертензия	82 (79,6)	26 (86,7)	128 (84,2)	145 (82,4)
Сахарный диабет	9 (8,7)	2 (6,7)	22 (14,5)	21 (11,9)
Курение	48 (46,6)	19 (63,3)	60 (39,5)	64 (36,4)
ИМ	35 (34,0)	8 (26,7)	40 (26,3)	37 (21,0)
Стенокардия	63 (61,2)	16 (53,3)	83 (54,6)	93 (52,8)
Хроническая сердечная недостаточность	29 (28,2)	9 (30,0)	50 (32,9)	49 (27,8)
ПКВ	2 (1,9)	2 (6,7)	6 (3,9)	3 (1,7)
Инсульт	5 (4,9)	1 (3,3)	8 (5,3)	11 (6,3)

**Таблица 5** Частота развития осложнений госпитального периода и по результатам длительного наблюдения в зависимости от наличия гастроэнтерологической патологии

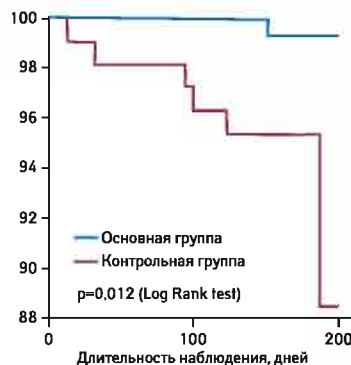
Показатель, n (%)	Пациенты с гастроэнтерологической патологией		Пациенты без гастроэнтерологической патологии	
	Рабепразол (n=103)	Контроль (n=30)	Рабепразол (n=152)	Контроль (n=176)
<b>Госпитальный период</b>				
Рецидив ИМ	4 (3,9)	3 (10)	11 (7,2)	3 (1,7)*
Постинфарктная стенокардия	13 (12,6)	5 (16,7)	19 (12,5)	21 (11,9)
ОЛЖН	6 (5,8)	2 (6,7)	16 (10,5)	14 (8,0)
ФЖ/ЖТ	2 (1,9)	2 (6,7)	7 (4,6)	5 (2,8)
Смерть	0	1 (3,3)	1 (0,7)	1 (0,6)
Кровотечение	1 (1,0)	2 (6,7)	1 (0,7)	0
Смерть/ИМ/ОНМК/кровотечение	4 (3,9)	4 (13,3)*	15 (9,9)	5 (2,8)*
<b>180 дней наблюдения</b>				
ИМ	0	2 (6,7)	6 (3,9)	4 (2,3)
НС	12 (11,7)	2 (6,7)	3 (2,0)	9 (5,1)
Сердечная недостаточность	5 (4,9)	0	4 (2,6)	8 (4,5)
Смерть	2 (1,9%)	1 (3,3%)	1 (0,7%)	5 (2,8%)
Смерть/Кровотечения	4 (3,9%)	1 (3,3%)	3 (2,0%)	7 (4,0%)

\* $p < 0,05$  по сравнению с исследуемой группой.

ния (при этом около 80% включенных в исследование пациентов имели ОИМ). Это отражает реалии медицинской помощи в Украине. Как уже указывалось, в различных исследованиях тестировали разные ИПП, поэтому сегодня неизменно — является ли потенциальный риск фармакологического взаимодействия клопидогрела и ИПП присутствием всему классу или же отдельным его представителям (ранее указывали на омепразол и лансопризол). Общий анализ нашего исследования не выявил повышения протромбогенного риска на фоне применения рабепразола, как и каких-либо его защитных свойств, для снижения риска развития кровотечений (их было мало для ожидания статистических различий). В то же время представляют интерес выявленные отличия по характеристикам внутригоспитальных осложнений в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе гастропатии и/или язвы желудка/двенадцатиперстной кишки. У больных с указанной патологией назначение ИПП уменьшало число осложнений (включая рецидив ОИМ), а у больных без такого анамнеза ИПП рабепразол достоверно увеличивал число рецидивов ОИМ и комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ОИМ, ОНМК, кровотечение). Почему не получено влияния применения ИПП на результаты 6-месячного наблюдения, остается неясным. Нельзя исключить, что проводившаяся активная фармакологическая поддержка в течение всего периода наблюдения также оказала свое положительное действие и привела к гемодинамической и метаболической стабилизации заболевания. Тому подтверждением могут служить редкая частота выявляемости повторных ОИМ, госпитализаций по поводу НС и сердечной недостаточности. Можно только предположить, что у более тяжелых больных, у которых сохраняется высокий риск развития кровотечений на фоне гемодинамических расстройств, профилактическое применение рабепразола будет более эффективным. Действительно, проведенный нами субанализ выявил достоверное снижение риска смерти (от сердечно-сосудистых причин и желудочно-кишечных кровотечений) в течение 180 дней наблюдения на фоне приема рабепразола у пациентов с диагностирован-

ном Q-ИМ (рисунк). Подобную точку зрения разделяют и американские эксперты, которые в 2010 г. сделали обновление рекомендаций двухлетней давности (Abraham N. et al., 2010). Для выбора тактики лечения следует оценивать риск развития кровотечения и назначать ИПП именно таким больным. Это же подтверждается и ретроспективным клиническим анализом других авторов (Luinstra M. et al., 2010).

**Рисунок**



Риск смерти от сердечно-сосудистых причин и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов после Q-ИМ

### Участники исследования

- Винница: В.П. Щербак
- Днепропетровск: Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль
- Донецк: Б.Л. Ракивов
- Житомир: А.А. Завгородний
- Запорожье: Я.В. Малиновский, А.М. Баранов
- Ивано-Франковск: Р.В. Петровский
- Киев: Е.Н. Амосова, И.В. Прудкой, В.В. Батушкин, В.Л. Мальчевский, А.И. Карпенко, Л.М. Лукасевич, В.З. Нетяженко, А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай, А.А. Степура, Д.А. Белый, М.М. Рудаков, Я.И. Медведь, Л.В. Руденко, Л.З. Алексеева
- Львов: Л.В. Полторак, В.Ю. Черкавский, В.Е. Буньо, Л.А. Горбач, М.О. Горбач
- Луцк: А.В. Ягемский, Р.Я. Зубик
- Луганск: А.И. Некраса
- Николаев: И.П. Ковальский, В.А. Шабельянов

- Одесса: В.Е. Галинская
- Ровно: Ю.Н. Помогов
- Симферополь: О.Т. Лагути
- Сумы: И.М. Марцовенко, В.И. Марцовенко, В.П. Железный
- Тернополь: Н.М. Вивчар
- Ужгород: А.А. Сабинин
- Харьков: В.И. Целуйко, В.В. Никонов, М.Г. Мовчан, И.Г. Крайз., О.В. Чирва, А.В. Прохорив
- Хмельницкий: В.А. Уваров
- Черкассы: М.А. Гончаренко, Л.А. Маренич
- Черновцы: В.К. Ташук, А.Г. Исакханов

### Литература

- Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін.** (2007) Рекомендації Асоціації кардіологів України. Ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевачії сегмента ST. Укр. кардіол. журнал, додаток 1 ([http://www.rql.com.ua/cardio\\_j/2007/1D/recommendations.htm](http://www.rql.com.ua/cardio_j/2007/1D/recommendations.htm)).
- Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін.** (2008) Рекомендації Асоціації кардіологів України. Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевачією сегмента ST. Укр. кардіол. журнал, додаток 3.
- Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al.** (2010) ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am. J. Gastroenterol.*, 105(12): 2533–2549.
- Banerjee S., Weideman R.A., Weideman M.W. et al.** (2011) Effect of Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors After Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.*, Jan. 17 [Epub ahead of print].
- Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al.** (2010) Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 363(20): 1909–1917.
- Gupta E., Bansal D., Sotos J., Olden K.** (2010) Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention. *Dig. Dis. Sci.*, 55(7): 1964–1968.
- Huang C.C., Chen Y.C., Leu H.B. et al.** (2010) Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.*, 105(12): 1705–1709.
- Letitino M.** (2010) Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: facts or fancies? *Eur. J. Intern. Med.*, 21(6): 484–489.
- Liu T.J., Jackevicius C.A.** (2010) Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*, 30(3): 275–289.
- Luinstra M., Naunton M., Peterson G.M., Bereznicki L.** (2010) PPI use in patients commenced on clopidogrel: a retrospective cross-sectional evaluation. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 35(2): 213–217.
- Stocki K.M., Le L., Zakharyan A. et al.** (2010) Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch. Intern. Med.*, 170(8): 704–710.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al.** (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 28(13): 1598–1660.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.** (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Seg-

ment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 29(23): 2909–2945.

## Безпека та ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії ацетилсаліциловою кислотою і клопідогрелем на фоні застосування блокатора протонної помпи після гострого коронарного синдрому: результати багаточентрового українського дослідження

О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай,  
О.І. Іркін, О.С. Гурьєва, А.О. Стєпура,  
Д.О. Білий від імені дослідників

**Резюме.** У статті наведено результати відкритого рандомізованого багаточентрового дослідження безпеки та ефективності застосування подвійної антитромбоцитарної терапії ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем на тлі застосування інгібітора протонної помпи після перенесеного гострого коронарного синдрому.

**Ключові слова:** подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітор протонної помпи, взаємодія, гострий коронарний синдром.

## Safety and efficacy of double antiplatelet therapy by aspirin and clopidogrel with simultaneous application of proton pump inhibitor after acute coronary syndrome: results of multicentre Ukrainian trial

A.N. Parhomenko, Ya.M. Lutay,  
O.I. Irkin, O.S. Guryeva, A.A. Stepura,  
D.A. Bolly on behalf of researchers

**Summary.** Article represents the results of the opened randomized multicentre trial aiming to evaluate the safety and efficacy of double antiplatelet therapy by aspirin and clopidogrel with simultaneous application of proton pump inhibitor after acute coronary syndrome.

**Keywords:** double antiplatelet therapy, proton pump inhibitor, interaction, acute coronary syndrome.

### Адрес для переписки:

Пархоменко Александр Николаевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Национальный научный центр  
«Институт кардиологии имени  
академика Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины, отдел реанимации  
и интенсивной терапии

□

## Реферативна інформація

### Рекомендации ВОЗ ко Всемирному дню борьбы с раком



В 2005 г. Международным союзом против рака (Union for International Cancer Control — UICC) был основан Всемирный день борьбы с раком — 4 февраля. Сегодня рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире. По оценкам ВОЗ, без необходимых мероприятий за период с 2005 по 2015 г. от рака умрут 84 млн человек. Поэтому профилактика рака и улучшение качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в последнее время являются главной темой во всемирном здравоохранении.

В 2011 г. 19–20 сентября состоится заседание Генеральной Ассамблеи ООН, основной темой которого будет профилактика и борьба с раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими респираторными заболеваниями и диабетом. Эти четыре типа патологии являются причиной более 60% всех случаев смерти в мире, что эквивалентно 35 млн в год. Большинство этих случаев вызваны раком легкого, желудка, молочной железы, печени и колоректальным раком. В 2008 г. 610 000 человек умерли от колоректального рака и почти 460 тыс. женщин — от рака молочной железы.

Д-р Эдуардо Сазап (Eduardo Cazar), президент UICC, подчеркнул, что будущий саммит — это хорошая возможность заручиться правительственной поддержкой для реализации программ, которые помогут предотвратить страдания и смерть от рака и других смертельных хронических заболеваний миллионов людей. Особенно актуально это для развивающихся стран, ведь именно на их долю приходится около 80% летальных случаев, вызванных этими заболеваниями.

ВОЗ издала рекомендации по необходимости и способам улучшения физической активности для населения. Была разработана доказательная база по влиянию физической активности на укрепление здоровья. Современный образ жизни часто сопровождают такие вредные факторы, как гиподинамия. Она делает людей более иммунно уязвимыми и повышает склонность к таким заболеваниям, как рак.

«Физическая активность играет большую роль в снижении заболеваемости некоторыми видами рака, — говорит д-р Ала Алван (Ala Alwan), помощник Генерального директора ВОЗ

по неинфекционным болезням и охране психического здоровья. — Отсутствие физической активности является четвертым по значимости фактором риска для всех случаев смерти в мире. Сегодня около 31% населения мира ведут малоподвижный образ жизни».

Согласно новым рекомендациям ВОЗ по крайней мере 150 мин аэробной нагрузки умеренной интенсивности являются необходимыми в течение недели. Для людей в возрасте старше 18 лет этого хватит, чтобы снизить риск развития большинства неинфекционных болезней, включая рак молочной железы, толстого кишечника, диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Для детей в возрасте от 5 до 17 лет 60 мин энергичной физической активности помогут укрепить здоровье и иммунитет.

Однако не следует забывать и о других мерах профилактики рака. На проведенном 2 февраля в МЗ Украины брифинге, посвященном Всемирному дню борьбы с раком, главный онколог МЗ Украины Игорь Щепотин акцентировал внимание на неверном подходе к этой проблеме самих пациентов. Он заявил, что сегодня основной проблемой на пути эффективной борьбы с раком является отношение общества к этому заболеванию. В настоящее время диагноз «рак» не является приговором и успех его лечения зависит от своевременной диагностики, что в свою очередь обеспечивается ранним обращением к врачу. Ведь болезнь всегда легче предупредить, чем лечить. А лечение рака на ранних (I–II) стадиях — это гарантированное выздоровление почти в 100% случаев.

Существует два способа раннего выявления рака.

Раннее диагностирование: осведомленность в отношении ранних признаков и симптомов рака (таких как рак шейки матки, молочной железы и полости рта) для содействия диагностированию и лечению на стадиях, когда болезнь еще не стала запущенной. Скрининг: систематическое проведение скрининг-тестов в бессимптомных популяциях с целью выявления людей с нарушениями, позволяющими предположить определенные раковые заболевания или предраковые состояния и быстро направлять таких людей на диагностирование и лечение.

Программы скрининга особенно эффективны для часто встречающихся типов рака, в отношении которых существуют эффективные, недорогие, приемлемые и доступные для большинства населения, подвергающегося риску, скрининг-тесты.

По материалам [www.who.int](http://www.who.int)