

Гастроинтестинален риск и антиагрегантна терапия

Д-р Георги Владимир

Национална кардиологична болница

Антиагрегантната терапия е доказала своята ефективност за намаляване на броя на миокардните инфаркти, честотата на съдовите и мозъчно-съдовите инциденти при хора със симптоматични атеротромботични заболявания. Ниска доза ацетилсалицилова киселина (АСА, аспирин) е най-често използваната терапия за вторична профилактика на съдовите инциденти. Въпреки това, използването му често се свързва с нежелани стомашно-чревни увреждания, които варират от лек дискомфорт (31%) до животозастрашаващо кървене или перфорация от пептична язва (3.1%).¹ АСА има директен увреждащ ефект върху лигавицата на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), особено на стомаха. Лесно прониква през мукозната защита и оказва синергично действие с киселината и пепсина. Потиска синтеза на простагландините и намалява протективното им действие върху стомашната лигавица и кръвоток. В допълнение, инхибирането на тромбоцитната агрегация е основният фактор за поява на кървене. Ефектът е дозозависим. Мета-анализът на 31 клинични проучвания показва, че ниската доза АСА е свързана с по-нисък процент на кървене от ГИТ в сравнение с по-високите дози.² Рискът от кървене съществува при всички форми на аспирин.

Клопидогрел е тиенопиридинов дериват, който е одобрен за вторична профилактика на миокардния инфаркт (МИ) и инсулта. Той инхибира тромбоцитната агрегация по различен от АСА механизъм. Аспиринът инхибира агрегацията на тромбоцитите чрез необратимо блокиране на ензима циклооксигеназа, отговорен за синтеза на тромбоксан А₂. Последният предизвиква вазоконстрикция и усилва процеса на активиране на тромбоцитите, което води до тяхната агрегация.³ За разлика от това, тиенопиридините потискат тромбоцитната агрегация чрез необратимо инхибиране на свързването на аденозиндифосфат (АДФ), вещество, освободено от тромбоцитите по време

на активирането им, което усилва агрегационния процес. Тиенопиридините не нарушават простагландиновата синтеза и не променят зависимата от тях мукозна протекция. Те нямат директен токсичен ефект върху стомашната лигавица за разлика от АСА.

Антиагрегантното лечение на атеросклеротичната болест с тиенопиридиновите медикаменти е с доказана ефективност. Лечението с тиенопиридини е оценявано многократно като алтернатива или допълнение към лечението с АСА („двойна антиагрегантна терапия“) с цел намаляване на честотата на развитие на сърдечно-съдови инциденти.⁴ Абсолютната редукция на риска вследствие на лечението с тиенопиридини е по-голяма при пациентите с по-висок сърдечно-съдов (СС) риск, особено при пациентите с остър коронарен синдром (ОКС) и пациентите с артериален коронарен стент. В сравнение с монотерапията с АСА, двойната антиагрегантна терапия намалява риска от сърдечна смърт, ИМ или инсулт при пациенти с ОКС без ST-елевация, без значение от това дали е проведена реваскуларизация или медикаментозно лечение. При пациентите с ИМ със ST-елевация, лекувани с фибринолитици, добавянето на клопидогрел към лечението с аспирин намалява честотата на развитие на значими СС инциденти в рамките на 30 дни. Двойната антиагрегантна терапия с АСА и клопидогрел намалява честотата на тромбозирание на стента след перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Препоръчва се пациентите, на които е имплантиран метален стент, да приемат клопидогрел поне за един месец, а тези с имплантиран медикамент-излъчващ стент, поне 12 месеца да са на двойна антиагрегантна терапия. При болните с предсърдно мъждене, които не могат да приемат антикоагуланти, добавянето на клопидогрел към лечението с АСА намалява честотата на развитие на значими съдови инциденти и на инсулт в сравнение с монотерапията с АСА. Клопидогрел се препоръчва и като алтернатива за пациентите със СС заболяване,

които не могат да приемат АСА. Антиагрегантните медикаменти обаче кривят риск за поява на кръвоизлив от лигавицата на ГИТ. Рационалната употреба на тиенопиридини се базира на индивидуалната преценката на съотношението полза/риск. Рискът е различен при отделните пациенти в зависимост от съчетанието на различни рискови фактори. Обичайно за профилактика на кръвоизливите от горния ГИТ при пациенти с повишен риск се препоръчва прием на инхибитори на протонната помпа (ИПП). През последните години бяха натрупани много нови данни за потенциално нежелано лекарствено взаимодействие между ИПП и тиенопиридините.⁴ Проучванията продължават и днес. От клинична гледна точка е важно да се определи оптималната терапевтична стратегия при лечение с тиенопиридини, самостоятелно или в комбинация с АСА, при пациенти с повишен риск от стомашно-чревен кръвоизлив.

Риск за стомашно-чревен кръвоизлив

Лигавичните промени варират в широки граници и могат да засегнат целия ГИТ, но най-тежки са промените в стомаха. Симптомите от горния ГИТ са разнообразни. Най-често е усещането за дискомфорт, последвано от болка в епигастриума или целия корем, както и загърбнатата кост. Често първата изява е направо с кръвоизлив (с и без перфорация) или желязо-дефицитна анемия при окултно кървене. По-честа е стомашната язва в сравнение с дуоденалната, но честотата на усложненията и при двете е една и съща. В стомаха най-често се откриват петехиални хеморагии с или без белези на гастрит и ерозии или множествени язви с кървене.^{5, 6}

При пациентите на антиагрегантно лечение стомашно-чревен кръвоизлив може да се появи на базата на различни лигавични промени. Най-често кървенето от горния ГИТ се дължи на пептична язва, предизвикана от инфекция с *Helicobacter pylori*, прием на аспирин или други НСПВС. Тези лигавични лезии се утежняват вследствие на антиагрегантния ефект на тиенопиридините, което повишава риска за кървене, независимо от етиологията. Това може да обясни защо приложението на клопидогрел води до повишаване на риска от повторно кървене, въпреки че причината за образуването на язвената ниша е била друга, например ниска доза аспирин. Според рандомизирани сравнителни проучвания, включващи пациенти с предхождащо кървене от ГИТ и негативен тест за *Helicobacter pylori* инфекция, монотерапията с клопидогрел е свързана с по-висока честота на повторно кървене в сравнение с комбинация от ниска доза аспирин и ИПП.^{5, 6} От друга страна приложението на клопидогрел при здрави доброволци не е свързано с промени в лигавицата на горния ГИТ. Антиагрегантната терапия повишава риска за кървене и от други локализации в стомашно-чревния тракт.

Монотерапията с клопидогрел при пациенти с анамнеза за предхождащо кървене от горния ГИТ е опасна!

В рандомизирано, контролирано клинично проучване (CAPRIE) е доказано предимството на монотерапията с клопидогрел в сравнение с аспирин за вторичната профилактика на ИБС, периферна съдова болест и исхемичен мозъчен инсулт.⁷ Честотата на тежките нежелани реакции от горния ГИТ е значимо пониска при лекуваните с клопидогрел в сравнение с тези, приемали АСА (диспепсия 0.97% спрямо 1.22%, тежък кръвоизлив от ГИТ 0.52% спрямо 0.72%). Тези данни показват, че клопидогрел е по-безопасен от АСА при средно-рискови пациенти. NNT за предотвратяване на предизвикан от АСА тежък кръвоизлив от ГИТ за клопидогрел е 500. При здрави доброволци без регулирани ендоскопски промени на горния ГИТ, осемдневният курс с клопидогрел (75 mg дневно), за разлика от аспирин (325 mg дневно), не е свързан с поява на ерозии на лигавицата при повторното ендоскопско изследване.⁸ При пациенти с умерено тежка язвена болест приемането на аспирин с ИПП или клопидогрел с ИПП е еднакво безопасно. В рандомизирано, контролирано проучване при пациенти с аспирин-предизвикана пептична язва добавянето на ИПП към аспирина или преминаването на терапия с клопидогрел и ИПП води до значимо намаляване на честотата на кървенето.⁹

Рисковите фактори за кръвоизлив от ГИТ при пациенти на лечение с антиагреганти са следните: възраст над 70 години; анамнеза за предхождащо кървене и пептична язва; допълнителна едновременна терапия с антикоагулатни, кортикостероиди; нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително АСА; придружаваща инфекция с *Helicobacter pylori*.⁴ Релативният риск е най-висок при анамнеза за усложнена пептична язва с кървене^{4, 15} докато той е между 2.3–5 при анамнеза за неусложнена пептична язва. Напредналата възраст също повишава значително абсолютния риск за кръвоизлив от ГИТ. Например релативният риск под 50-годишна възраст е 1, а над 79 години – 10.6. Относителният риск за кръвоизлив от ГИТ се повишава с повишаването на броя на рисковите фактори при даден пациент.¹⁰

Рискът за развитие на кръвоизлив от стомашно-чревния тракт при прием на тиенопиридини е оценяван в различни контролирани проучвания (табл. 1), в рандомизирани клинични проучвания с проспективна оценка на безопасността по отношение на кървенето (табл. 2). Директни рандомизирани проучвания на АСА и клопидогрел показват, че рискът от кървене е по-висок при лекуваните с АСА, но абсолютната разлика

между стойностите на риска е малка. В рандомизирани проучвания двойната антиагрегантна терапия с клопидогрел и АСА повишава риска за развитие на кръвоизлив от стомашно-чревния тракт 2 до 3 пъти в сравнение с монотерапията с АСА, но повишаването на абсолютния риск е от 0.6% до 2.0%. В други две рандомизирани клинични проучвания^{21, 23} рискът от кръвене от ГИТ, свързан с двойна антиагрегантна терапия, е съответно 1.78 (1.25–2.54) при необходимост за причиняване на увреда брои пациенти [number needed to harm, NNH] 130 и 1.96 (1.46–2.63) и NNH 167. Според THIN (The Health Improvement Network) – база данни от Великобритания за пациенти на възраст 40–84 години, от които 2049 случаи на кръвене от ГИТ от 2000 г. до 2007 г. срещу 20 000 контроли.²⁵ Рискът от кръвене от ГИТ е 1.8 (1.59–2.03) пъти по-висок при пациентите, приемащи аспи-

рин в доза 75–300 mg дневно, отколкото тези без аспирин. Монотерапия с клопидогрел 75 mg увеличава риска 1.67 (1.24–2.24) пъти. Добавянето към аспирин на други медикаменти с улцерогенен ефект увеличава риска от кръвене както следва: с клопидогрел 2.08 (1.34–3.21), орални антикоагуланти 2.0 (1.15–3.45), ниски и умерени дози НСПВ 2.63 (1.93–3.6) и високи дози кортикостероиди 4.43 (2.1–9.34). Данните за риска от гастроинтестинален кръвоизлив в рутинната практика са по-оскъдни. Някои автори съобщават, че честотата на кръвоизливи от горния ГИТ е 1.2% годишно.¹⁹ Данните за свързаната с кръвене от ГИТ смъртност при пациенти на монотерапия с клопидогрел или на двойна антиагрегантна терапия са малко. В проучвания с различна продължителност и дизайн смъртността от кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, свързан с двойна

Автор	Изследвани лица	Крайна цел	Брой	Резултат
Антиагрегантна терапия				
Lanas et al. (2006) ¹¹	Хоспитализирани с кръвене от горния ГИТ	Кървене от горния ГИТ	Случаи: 2 777 Контроли: 5 532	Клопидогрел: RR 2.8 (1.9–4.2) АСА <300mg: RR 3.7 (3.0–4.5)
Hallas et al. (2006) ¹²	Хоспитализирани с кръвене от горния ГИТ или гастрит	Кървене от горния ГИТ	Случаи: 1 443 Контроли: 57 720	Клопидогрел: OR 1.1 (0.6–2.1) АСА: OR 1.8 (1.5–2.1) АСА + Клопидогрел: OR 7.4 (3.5–15.0)
Ibanez et al. (2006) ¹³	Скорошно кръвене от горен ГИТ	Кървене от горния ГИТ	Случаи: 2 813 Контроли: 7 193	АСА: OR 4.0 (3.2–4.9) Клопидогрел: OR 2.3 (0.9–6.0) Какъвто и да е антиагрегант: OR 3.4 (2.8–4.1) Какъвто и да е антиагрегант + ИПП: OR 1.0 (0.5–2.0)
Aronow et al. (2009) ¹⁴	След ПКИ	Кървене от ГИТ	Клопидогрел + АСА: 902 Плацебо + АСА: 914	Клопидогрел + АСА: 1.4% Плацебо + АСА: 0.3% (p=0.011)
Varada et al. (2008) ¹⁵	ОКС	Кървене от горния ГИТ	С кръвене от ГИТ: 7 Без кръвене от ГИТ: 1 016	Кървене от ГИТ vs. липса на кръвене от ГИТ Клопидогрел: 43.0% vs. 15.0% (p=0.03) АСА: 71.0% vs. 43.0% (p=0.12) АСА + Клопидогрел: 29.0% vs. 8.0% (p=0.04)
Moukarbel et al. (2009) ¹⁶	След МИ с ЛК дисфункция и/или СН	Кървене от ГИТ	С кръвене от ГИТ: 98 Без кръвене от ГИТ: 14 605	Двойна антиагрегантна терапия: HR 3.18 (1.91–5.29)
Придружаваща терапия с ИПП				
Ng et al. (2008) ¹⁷	Скорошна хоспитализация на фона на АСА + клопидогрел	Кървене от ГИТ	ИПП: 213 H2RA: 287 Без ИПП или H2RA: 487	с ИПП vs. без ИПП: OR 0.04 (0.002–0.21) с H2RA vs. без H2RA: 0.43 (0.18–0.91)
Hsiao et al. (2009) ¹⁸	Анамнеза за хоспитализация по повод тежко кръвене от ГИТ или сериозно усложнение на пептична язва	Хоспитализация за сериозно усложнение на пептична язва или кръвене от ГИТ	АСА: 12 001 Клопидогрел: 2 626	Клопидогрел vs. АСА: HR 0.85 (0.76–0.95) АСА + ИПП vs. АСА: HR 0.76 (0.64–0.91) Клопидогрел + ИПП vs. клопидогрел: HR 1.08 (0.89–1.33)
Ray et al. (2010) ¹⁹	МИ, НАП, ПКИ, АСВ	Хоспитализация за кръвене от ГИТ – множествен регресионен анализ	С ИПП: 7 593 Без ИПП: 13 003	с ИПП: 8.2 per 1000PY без ИПП: 12.2 per 1000PY Всички ИПП: HR 0.50 (0.39–0.65) Пантопразол: HR 0.46 (0.33–0.63)

Табл. 1. Употреба на антиагреганти и риск от кръвене от ГИТ

антиагрегантна терапия, е ниска (0% до 0.3%).^{17, 21, 26, 27} Въпреки това, относителният риск за смърт от кръвоизлив от стомашно-чревния тракт се оценява на 2.5.²⁸ Проучването CHARIZMA е проведено при две групи стабилни пациенти, такива с установена ИБС и такива само с рискови фактори за ИБС.²⁹ Двете групи пациенти са получавали клопидогрел или плацебо при подлежаща терапия с АСА. Значимо се оказва умерено кървене от ГИТ при пациентите, получаващи едновременно АСА и клопидогрел, като рискът е по-голям само през първата година от проследяването. Пациентите без регистрирано умерено или тежко кървене през първата година имат еднaкво малка вероятност за кървене до края на проследяването, както и тези само на плацебо. Няма разлика в честотата на кървене при двете групи пациенти – тези с рискови фактори за ИБС и тези с установена ИБС. След мултивариационен анализ се установява пряка връзка между умереното кървене от ГИТ и общата смъртност 2.5 (1.7–3.8); МИ 2.9 (2.04–4.18); инсулта 4.2 (3.05–5.77).

Кървене от ГИТ при остър коронарен синдром

Отдавна е доказана ефикасността на комбинацията от АСА, клопидогрел и антикоагулантна терапия при пациенти с ОКС.²¹ American College of Cardiology/American Heart Association препоръчват използването на нефракциониран хепарин или нискомолекулярен хепарин в допълнение към АСА и клопидогрел при пациентите с нестабилна стенокардия или МИ без ST-елевация (клас I индикация).³⁰ Еноксапарин е за предпочитане пред нефракциониран хепарин при липса на бъбречна недостатъчност и ако не се предвижда оперативна реваскуларизация в рамките на 24 часа. Основният нежелан ефект от комбинацията хепарин, аспирин и клопидогрел е кървенето, особено от ГИТ. В рандомизирано, контролирано проучване (CURE) се изследва ефикасността и безопасността на добавянето на клопидогрел към АСА при пациенти с ОКС, проследени средно за 9 месеца.²¹ В допълнение, антикоагулантна терапия е използвана при около 70% от пациентите в двете групи, тромболити – при 1–2% от пациентите, а гликопротеин IIb/IIIa-рецепторни антагонисти – в 6–7% от пациентите във всяка група. Като цяло честотата на масивно кървене в рамките на 30 дни след рандомизирането е значимо по-висока в комбинирана група, отколкото в групата, приемала само АСА (2.0% срещу 1.5%). Най-честите места на кървене са били ГИТ, последван от пункционното място. В други проучвания е доказано неблагоприятното въздействие на кървенето върху клиничния ход на ОКС. В едно проучване е разгледана връзката на кървенето с исхемичен инцидент и смърт при 34 146 пациенти с ОКС от 3 регистъра.³¹ Пациентите с тежки кръвоизливи са били по-възрастни; по-често с придружаващ захарен диабет или анамнеза за инсулт, ниско артериално налягане, по-

вишен серумен креатинин и с промени в ST-сегмента на ЕКГ. Пациентите, претърпели голям кръвоизлив, са с 5 пъти по-висока смъртност на 30 ден (12.8% спрямо 2.5%) и 1.5 пъти увеличение на смъртността между 30 ден и 6 месец (4.6% спрямо 2.9%). Тежестта на кървене е била свързана със смъртността. Втората студия разглежда кървенето от ГИТ при пациенти с проведена ПКИ при остър МИ, включващо 3130 пациенти.³²

При 2.3% е регистрирано кървене от ГИТ, по-често при пациентите в напреднала възраст. Стомашно-чревните кръвоизливи са независимо свързани с по-дълъг болничен престой (6.4 спрямо 12.6 дни), повишена вътреболничната смъртност (2.8% срещу 10%) и повишена 6-месечна смъртност (4.6% срещу 14%). Тази разлика можем да отгледим на преждевременното прекратяване на антиагрегантната терапия след регистрирането на кървене. Преждевременното прекъсване на тиенопиридините, 30 дни след имплантиране на медикамент-излъчващ стент след острия МИ, е свързано с по-висока смъртност през следващите 11 месеца (7.5% спрямо 0.7%).³³ Ето защо намаляването на риска от кървене и на самото кървене ще подобри клиничните резултати и е спешно необходимо.

В началото на 2011 г. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology излезе със становище относно кървенето при ОКС и ПКИ. В него са разгледани подробно схемите за оценка на степента на кървенето, както и унифицираната такава схема от Bleeding Academic Research Consortium. Дагени са препоръки за използването ѝ с оглед по-гостоверно и унифицирано събиране на данни от провежданите клинични проучвания за големината и честотата на кървене и свързаните с това последващи нежелани събития. До този момент в клиничните проучвания при ОКС най-често използваните скали за определяне на честотата и размера на кървенето са тези на TIMI; GRACE; GUSTO; ACUITY; PLATO; STEEPLE; ISTH.

Стратегии за предотвратяване на свързания с прием на тиенопиридини кръвоизлив от горния ГИТ

Кръвоизливите от горния ГИТ при прием на тиенопиридини могат да бъдат редуцирани чрез потискане на стомашната киселинна секреция с H₂-рецепторни антагонисти или блокери (H₂PA) или чрез инхибитори на протонната помпа (ИПП). Поддържането на по-високо рН в стомаха осигурява стабилизиране на тромбите и улеснява заздравяването на пептичните язви и лигавичните ерозии.³⁴ Приети в стандартна дозировка, H₂PA намаляват броя на гастроудоденалните язви при прием на аспирин, но не показват значим протективен ефект при пациентите, лекувани с клопидогрел.^{35, 36} Не са провеждани рандомизирани проучвания,

сравняващи директно ИПП с H₂РА при пациенти със СС заболявания на антиагрегантно лечение.

ИПП имат мощен и продължителен антисекреторен ефект и са основно средство за профилактика и лечение на медикаментозно предизвиканите ерозии, язви и кръвоизливи. В кохорта от 987 пациенти, на които са предписани АСА и клопидогрел, приемът на ИПП води до по-голяма редукция на кръвоизливите от горния ГИТ в сравнение с употребата на H₂РА.¹⁷ В едно кохортно проучване се отчита, че рискът (1.2% годишно), свързан с прием на клопидогрел, намалява с 50% при пациентите, на които е предписан ИПП.¹⁹ В същото проучване при пациентите с ≥3 рискови фактора за кървене от ГИТ ИПП редуцира абсолютния риск за кървене от ГИТ с 2.8% годишно. В няколко проучвания едновременната употреба на ИПП и тиенопиридини е свързана с по-малко случаи на кървене от горния ГИТ, отколкото употребата само на тиенопиридини.³⁵ Според резултатите от скорошно рандомизирано проучване пациентите със СС заболявания, приемащи ентерално разтворима форма на АСА или клопидогрел с омепразол, са с по-малко стомашно-чревни прояви (явно или окултно

кървене, гастроудоденални язви или ерозии) в сравнение с пациентите, приемали само клопидогрел.³⁷

Клопидогрел представлява прекурсор, който *in vivo* се трансформира до активен метаболит, а той от своя страна се свързва необратимо с тромбоцитния P2Y₁₂-АДФ рецептор, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Бионаличността на активния метаболит се определя от чревната резорбция, която може да е различна в зависимост от полиморфизма по ABCB1, както и от начина на метаболизирането му от ензимните системи на цитохром Р-450.³⁸ За активирането на клопидогрел и биотрансформацията му в черния дроб особено важна роля играят изоензимите CYP2C19 и CYP3A.^{39,40} Празугрел също е прекурсор, който трябва да се трансформира до активни метаболити от ензимите от системата на цитохром Р-450, включително от изоформите на CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 и CYP2C19.³⁹ В червата празугрел се хидролизира до тиолактонов дериват, след което се окислява до активния си метаболит както в червата, така и в черния дроб. Смята се, че CYP2C19 алелите с намалена функционална активност нямат клинично значим

Автор	Изследвани лица	Рамена на проучването	Крайна цел – кървене	Резултат
Прием на АСА				
McQuaid & Laine (2006) ²⁰	Мета-анализ на РКП с 61 011 пациенти на АСА	АСА (n=28 686) vs. плацебо (n=28 719)	Тежко кървене от ГИТ	RR 2.07 (1.61–2.66)
Прием на Клопидогрел				
CAPRIE (1996) ⁷	19 185 МИ, инсулт или периферна съдова болест	Клопидогрел (n=9 599) vs. АСА (9 586)	Кървене от ГИТ (1–3 години)	RR 0.69 (0.48–1.00) Клопидогрел: 2.0% АСА: 2.7% (p<0.05)
CURE – Yusuf et al. (2001) ²¹	12 562 ОКБ без СТ елевация	Клопидогрел + АСА (n=6 259) vs. плацебо + АСА (n=6 303)	Кървене от ГИТ (3–12 месеца)	RR 1.78 (1.25–2.54) Клопидогрел + АСА: 1.3% Плацебо + АСА: 0.7% (p<0.05)
MATCH (Diener et al. 2004) ²²	7 599 високорискови пациенти със скорошен инсулт или ТИА	АСА + клопидогрел (n=3 797) vs. клопидогрел (n=3 802)	Тежко кървене от ГИТ (18 месеца)	АСА + клопидогрел: 2.5% Клопидогрел: 0.8% (p<0.05)
ACTIVE (Connolly et al. 2009) ¹⁴	7 554 предсърдно мъждене	Клопидогрел + АСА (n=3 772) vs. плацебо + АСА (n=3 782)	Кървене от ГИТ (12 месеца)	RR 1.96 (1.46–2.63) Клопидогрел + АСА: 1.1% Плацебо + АСА: 0.5% (p<0.001)
Придружаваща терапия с ИПП				
Chan et al. (2005) ⁵	320 пациенти, приемащи АСА, с кървене от горния ГИТ	Клопидогрел (n=161) vs. АСА + ИПП (n=159)	Рецидив на кървенето (1 година)	Клопидогрел: 8.6% (4.1–13.1%) АСА + ИПП: 0.7% (0–2.0%) (p=0.001)
Lai et al. (2006) ⁶	170 пациенти, приемащи АСА, с кървене от горния ГИТ	АСА + ИПП (n=86) vs. клопидогрел (n=84)	Повторно усложнена язва (52 седмици)	АСА + ИПП: 0% Клопидогрел: 13.6% (p=0.0019)
COGENT (Bhatt et al. 2010) ²⁴	3 761 пациенти с ОКБ или ПКИ	АСА + клопидогрел + плацебо vs. АСА + клопидогрел + ИПП	Усложнена, неусложнена язва, кървене от ГИТ от окултно и/или видимо (средно проследяване 106 дни)	HR: 0.34 (0.18–0.63) (p<0.001) АСА + Клопидогрел: 2.9% АСА + Клопидогрел + ИПП: 1.1% HR: 0.13 (0.03–0.56) (p=0.001) АСА + Клопидогрел: 1.2% АСА + Клопидогрел + ИПП: 0.2%

Табл. 2. Рандомизирани клинични проучвания за употребата на антиагреганти и риск от кървене от ГИТ

ефект при приемащите празугрел пациенти. Тикагрелор е перорално активен циклопентилтриазолопиримидинов аналог на аденозинтрифосфата, който инхибира обратимо тромбоцитните P2Y12-рецептори. Тикагрелор е активно вещество и се метаболизира от CYP3A4 до активен метаболит.⁴ Както тикагрелор, така и активният му метаболит се метаболизира и глюкуронидира в черния дроб, след което се елиминира с урината. Изглежда, че генетичните вариации на изоензимите от системата на CYP450 не се отразяват върху метаболизирането на тикагрелор.⁴

Чернодробният метаболизъм е основният път за елиминиране на H2PA.⁴ Ранитидин взаимодейства слабо с ензимите от системата на цитохром P-450, а фамотидин не се свързва с тях и следователно е с нисък потенциал за лекарствени взаимодействия с клопидогрел. ИПП се метаболизира от чернодробните ензими от системата на цитохром P-450, главно от CYP2C19, а в по-малка степен и от CYP3A4.⁴ Данните от проучванията, оценяващи до каква степен различните ИПП взаимодействат с CYP2C19, са противоречиви, така че не могат да се направят дефинитивни заключения относно фармакокинетиката и потенциала за лекарствени взаимодействия на различните ИПП с клопидогрел и празугрел.⁴

Приемани заедно с клопидогрел, ИПП могат да инхибират конкурентно активирането на клопидогрел от CYP2C19 и по този начин да отслабят антиагрегантния му ефект. От друга страна, нарушената антиагрегантна активност може да се дължи на естествените вариации в активността на CYP2C19, вследствие на генетичен полиморфизъм. Полиморфизмът на CYP2C19 е свързан с намалено инхибиране на тромбоцитната агрегация и повишена честота на рецидиви на СС инциденти. Най-добре проученият и най-често свързан със зазуба на функцията алел е CYP2C19*2, носители на който са около 30% от кавказката раса. При пациенти, приемащи клопидогрел, генетичните вариации на CYP2C19 са свързани с повишаване до 50% на риска за нежелан резултат, включително сърдечно-съдова смърт, ИМ или инсулт, както и с трикратно повишаване на риска за тромбоза на стент. Намаленото инхибиране на тромбоцитната агрегация може да се преодолее с повишаване на дозата на клопидогрел, но въпреки повишаването на сърдечно-съдовата ефикасност нараства и рискът за кървене от ГИТ.^{4, 41, 42}

Изследванията за оценка на тромбоцитната функция служат като сурогатен маркер за клиничната ефикасност на антиагрегантните медикаменти. Стандартното изследване е агрегометрията, с която се оценява стимулираната от АДФ тромбоцитна агрегация в цяла кръв или в тромбоцитна маса. Едно по-ново изследване оценява количествено фосфорилирането на вазодилататор-стимулирания фосфопротеин (VASP) в цяла кръв и изглежда, че то е по-точен показател на медираната от клопидогрел тромбоцитна агрегация. Най-новият тест – Verify Now P2Y12,

е сходен с VASP. Не е доказано, че промените в тези сурогатни показатели имат клинична стойност.⁴

Намаляват ли ИПП клиничната ефикасност на клопидогрел или празугрел?

Резултатите са разнопосочни (табл. 3). Не може да се отхвърли и влиянието на други фактори.

Данните от последните проучвания, както и от други наблюдения не показват съществен клиничен ефект на едновременната употреба на ИПП и тиенопиридин. В комбиниран анализ на две проучвания на клопидогрел и празугрел честотата на сърдечно-съдовата смърт, ИМ или инсулта е сходна за всички ИПП и не се различава от тези при пациентите, които не приемат ИПП. Ретроспективно кохортно проучване при 20 596 пациенти показва, че нито един от ИПП не променя честотата на СС инциденти при пациенти, приемащи клопидогрел. Езомерпазол, ланзопразол, омерпазол, пантопразол и рабепразол показват сходен риск. Макар фармакокинетичните и фармакодинамичните данни да говорят, че различните ИПП инхибират в различна степен ензимната система, конвертираща клопидогрел в активния му метаболит, няма сигурни данни, че тези различия имат клинично значение.⁴ Липсват проспективни проучвания, сравняващи директно клиничните инциденти при прием на различни ИПП в комбинация с клопидогрел.

Плазменият полуживот както на клопидогрел, така и на всички ИПП, е под 2 часа. Така взаимодействието между тези препарати могат да се ограничат, като се приемат отделно един от друг, дори при бавни метаболитори по CYP2C19. В кръстосано проучване при 72 здрави доброволци, на които е прилагана стандартна доза клопидогрел (300 mg, последвани от 75 mg дневно) и висока доза омерпазол (80 mg дневно), средното инхибиране на тромбоцитната агрегация е по-високо, когато между приемите на медикаментите има разлика от 12 часа.⁵² За да се потвърдят тези резултати, са необходими допълнителни бъдещи проучвания.⁴

Заклучение

Всички лекарства имат желани и нежелани ефекти, а решението за започване на лечение трябва да се взема в зависимост от това дали потенциалната полза надвишава потенциалната вреда. Сърдечно-съдовата полза от антиагрегантното лечение при пациенти с ОКС и ПКИ е несъмнена. Също така е доказано, че антиагрегантите повишават риска за кървене от стомашно-чревния тракт. Съотношението полза/риск е различно при всеки отделен пациент. Предиизвикателството за лекаря е да определи съотношението полза/риск при всеки отделен пациент или в дадена група

Автор	Изследвани лица	Крайна цел	Брой	Резултат
Проучвания със значима връзка				
Juurink (2009) ¹⁸	Дехоспитализация след МИ	Смърт или повторна хоспитализация за МИ (90 дни)	Случаи: 734 (ИПП: 194) Контроли: 2 057 (ИПП: 424)	Всички ИПП: OR 1.27, 1.03–1.57 Пантопризол: OR 1.02 (0.70–1.47) Други ИПП: OR 1.40 (1.10–1.77)
Ho (2009) ¹⁹	Дехоспитализация след МИ или НАП	Смърт или повторна хоспитализация за МИ или НАП	С ИПП: 5 244 Без ИПП: 2 961	Всички ИПП: OR 1.25 (1.11–1.41) Омегапризол: OR 1.24 (1.08–1.41) Рабепризол: OR 2.83 (1.96–4.09)
Gupta (2009) ²⁰	ПКИ	МИ, смърт, засягане на таргетния съг	С ИПП: 72 Без ИПП: 243	OR 1.95 (1.09–3.49) ИПП: 56%; No ИПП: 38% (p=0.025)
Gaglia (2010) ²¹	ПКИ	Реваскуларизация, СТ – МИ, стент тромбоза, смърт	С ИПП: 318 Без ИПП: 502	HR 1.8 (1.1–2.7)
Stockl (2010) ²²	Дехоспитализация след МИ или ПКИ	Повторна хоспитализация за МИ или ПКИ	С ИПП: 1 033 Без ИПП: 1 033	Всички ИПП: рехоспитализация за МИ: HR 1.93 (1.05–3.54) Рехоспитализация за МИ или ПКИ: HR 1.64 (1.16–2.32) Пантопризол: рехоспитализация за МИ: HR 2.18 (0.88–5.39) рехоспитализация за МИ или ПКИ: HR 1.91 (1.19–3.06)
Проучвания без сигнификантна асоциация				
O'Donoghue (2009) ²³	ОКС с подлежаща ПКИ	МИ, инсулт, СС смърт	С ИПП: 2 257 Без ИПП: 4 538	Всички: HR 0.94 (0.80–1.11) Омегапризол (N=1 675): HR 0.91 (0.72–1.15) Езомегапризол (N=613): HR 1.07 (0.75–1.52) Пантопризол (N=1,844): HR 0.94 (0.74–1.18) Ланзопризол (N=441): HR 1.00 (0.63–1.59) Пациенти с намалена функция на алел CYP2C19 (N=357): HR 0.76 (0.39–1.48) Пациенти без намалена функция на алел CYP2C19 (N=1 064): HR 0.90 (0.55–1.48)
Simon (2009) ²⁴	ОМИ	МИ, инсулт, смърт – 1 година	С ИПП: 1606; (Омегапризол: 1147) Без ИПП: 602	Унивариационен анализ (с ИПП vs. без ИПП): Всички ИПП: RR 0.92 (0.73–1.16); Омегапризол: RR 0.85 (0.69–1.05) Мултивариационен анализ: ИПП нямат значим ефект върху СС събития при пациенти със загуба на функцията на 2 алела vs. тези с „div тип“ алел.
Collet (2009) ²⁵	МИ	МИ, СС смърт, спешна реваскуларизация	С ИПП: 83 Без ИПП: 176	Мултивариационен анализ: Без значим ефект от използването на ИПП
Rassen (2009) ²⁶	Наг 65 години с ПКИ или ОКС	МИ, смърт, 1) „Propensity score“ с 400 променливи. 2) Мултивариационен анализ с „multiple covariates“ и „propensity score“.	С ИПП: 3996 Без ИПП: 14569	HR 1.22 (0.99–1.51)
Ray (2010) ⁹	МИ, НАП, ПКИ, АСВ	МИ, инсулт, СС смърт Мултивариационен и Регресионен анализ	С ИПП: 7593 Без ИПП: 13003	Всички ИПП: HR 0.99 (0.82–1.19) Езомегапризол: HR 0.71 (0.48–1.06) Омегапризол: HR 0.79 (0.54–1.15) Пантопризол: HR 1.08 (0.88–1.32) Рабепризол: HR 0.54 (0.30–0.97) Ланзопризол: HR 1.06 (0.77–1.45)

Табл. 3. Клинични наблюдения относно ефекта на ИПП върху клиничния изход от сърдечно-съдово заболяване при пациенти, приемащи клопидогрел

от таргетната популация. Причината за назначаване на ИПП наред с антиагрегантите е една – да се намали повишеният риск за стомашно-чревни усложнения, предизвикани от антиагрегантите. Нуждата от стомашно-чревна протекция расте с увеличаването на броя на рисковите фактори за развитие на тежък кръвоизлив. Анамнезата за стомашно-чревен кръвоизлив е най-ясно изразеният и най-често откритан рисков фактор за кървене от стомашно-чревния тракт на фона на антиагрегантно лечение. Пациентите с ОКС и анамнеза за кръвоизлив от горния ГИТ са със значителен СС риск, така че двойната антиагрегантна терапия с прием на ИПП може да представлява оптималният баланс между риск и полза. При стабилните пациенти, които се подлагат на коронарна реваскуларизация, анамнезата за кървене от стомашно-чревния тракт трябва да се вземе предвид при избора на метод за реваскуларизация; ако при такъв пациент се вземе решение за имплантиране на коронарен стент, съотношението между полза/риск може да е в полза на едновременното приложение на двойна антиагрегантна терапия и ИПП.

Напредналата възраст, употребата на варфарин, стероиди или НСПВС, както и инфекцията с *H. pylori*, повишават риска за кървене от стомашно-чревния тракт на фона на антиагрегантно лечение. При пациентите с рискови фактори за кървене от стомашно-чревния тракт употребата на ИПП води до значителна редукция на риска, което може да надделее над потенциалната редукция на сърдечно-съдовата ефикасност на антиагрегантното лечение поради лекарствени взаимодействия. При пациентите без тези рискови фактори за кървене от стомашно-чревния тракт, употребата на ИПП дава малка или дори никаква редукция на абсолютния риск, така че изглежда, че съотношението полза/риск е в полза на антиагрегантно лечение без ИПП. Спирането на антиагрегантното лечение при пациентите с кървене от стомашно-чревния тракт може да повиши риска за развитие на сърдечно-съдови инциденти.

H₂PA са ефикасни по отношение на намаляването на риска за развитие на язва на стомаха и дванадесетопръстника вследствие на лечение с НСПВС и антиагреганти, но не толкова ефикасни, колкото са ИПП. Те са средство на избор за профилактика и лечение на медикаментозно предизвикани увреждания на ГИТ. Независими от това H₂PA могат да бъдат разумна алтернатива при пациентите с по-нисък риск за кървене от стомашно-чревния тракт.

Повечето проучвания не показват зависимост между употребата на ИПП и повишената честота на сърдечно-съдови инциденти. В допълнение проучванията се различават силно в методологично отношение. Приемащите клопидогрел пациенти с генетичен полиморфизъм по CYP2C19, определящ намалена метаболитна функционалност, са с повишена честота на сърдечно-съдовите инциденти. Изследванията *in vitro* говорят, че е възможно ИПП да инхибират метаболизма от CYP2C19. Експерименталните фармакодинамични данни последователно говорят, че приемът на омепразол води до намаляване на ефекта на клопидогрел върху тромбоцитите. Липсват достатъчно клинични доказателства, които да потвърдят този факт.

Между пациентите съществуват големи различия по отношение на отговора на антиагрегантното лечение, така че в бъдещите проучвания потенциалната роля на лабораторните изследвания за индивидуализирането на лечението трябва да е с висок приоритет. Фармакогенетичното тестване за варианти на CYP2C19 или изследването на тромбоцитната функция може да се използва при избора на медикаменти (тиенопиридини, ИПП, H₂PA), на дозата или и двете.

Макар концепцията за индивидуализирана терапия да е рационална и привлекателна, емпиричните данни за подобен подход са оскъдни. Необходими са рандомизирани клинични проучвания, сравняващи индивидуализираното лечение със стандартната терапия, както и различни подходи за индивидуализиране на лечението (напр. фармакогенетично тестване с изследване на тромбоцитната функция). От полза ще бъдат и проучвания, сравняващи различни терапевтични възможности при пациенти с конкретни резултати от изследванията: например какви са ефектите върху клиничния резултат от употребата на висока доза клопидогрел при пациенти, които са или „бавни метаболитатори“ при генетичното тестване, или с относително ниска степен на инхибиране на тромбоцитите при функционалното изследване? И накрая, трябва да оценим какъв ефект имат върху клиничния резултат схемите на прием, които намаляват едновременната експозиция на висока доза ИПП и тиенопиридин.

Понастоящем в България, под името Ахатит, вече е регистрирана първата фиксирана комбинация от езомепразол 20 mg и ниска доза ацетилсалицилова киселина 81 mg в една капсула, за комбинирана сърдечно-съдова, мозъчно-съдова и гастропротекция.

Книгопис

1. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054.
2. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95, 1218–1222.
3. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101:199–209.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.