



І.Г. Палій, В.В. Вавринчук, С.В. Заїка
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Вивчення впливу блокаторів H⁺/K⁺-АТФази різних поколінь на антиагрегантні властивості клопідогрелю (експериментальне дослідження)

Ключові слова

Блокатори H⁺/K⁺-АТФази, пантопразол, «Нольпаза», рабепразол, омепразол, езомепразол, антиагрегантна тепарія, клопідогрель.

Протягом останніх років велику увагу клініцисти, зокрема кардіологи, неврологи та гастроентерологи, приділяють вивченню питань гастропротекції під час проведення антиагрегантної фармакотерапії у хворих із патологією серцево-судинної системи.

Низка захворювань серця та судин потребують призначення антиагрегантів (малих доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю). Зокрема, в Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) — метааналізі 287 багатоцентрових плацебоконтрольованих досліджень, в яких брали участь 135 тис. пацієнтів з високим ризиком виникнення судинних ускладнень, — установлено, що призначення антитромбоцитарної фармакотерапії дає змогу знизити ризик виникнення небезпечних для життя серцево-судинних подій на 25 % [10]. У порівняльному дослідженні CAPRIE, в якому порівнювали ефективність клопідогрелю та АСК, виявлено, що протягом 1,9 року спостереження у 19 185 хворих із серцево-судинними ускладненнями в анамнезі клопідогрель виявився дещо ефективнішим щодо вторинної профілактики гострого інфаркту міокарда та гострого ішемічного інсульту. У хворих, які приймали клопідогрель, сумарний відносний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень був на 8,7 % нижчим, ніж АСК, а кількість госпіталізацій — на 9,1 % меншою. Більшу різницю

між клопідогрелем та АСК установлено у хворих із цукровим діабетом [7, 9].

Антиагрегантні фармакопрепарати розглядають як незалежні від *Helicobacter pylori* етіологічні чинники ерозивно-виразкового пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, які часто спричиняють небезпечні для життя шлунково-кишкові кровотечі [20]. За даними L.A. Garcia Rodriguez та співавт., прийом малих доз АСК збільшує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч удвічі. Ризик збільшується на порядок у разі поєднаного прийому АСК, клопідогрелю та антикоагулянтів. Схожі дані отримано в багатоцентровому дослідженні CHARISM, в якому було рандомізовано 15 603 пацієнти. Установлено, що одночасне призначення АСК і клопідогрелю зменшує кількість серцево-судинних ускладнень, але збільшує на 1,3 % кількість шлунково-кишкових кровотеч порівняно з монотерапією АСК [6, 15, 25].

Відмова від прийому антиагрегантів через гастроентерологічні ускладнення збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда та інсульту. Так, у ретроспективному дослідженні, проведеному в Каролінському університетському госпіталі м. Стокгольма, установлено, що у хворих, у яких відмінили прийом антиагрегантів унаслідок шлунково-кишкових кровотеч, ризик летальних

випадків від гострих серцево-судинних ускладнень збільшувався впродовж 2 років у 7 разів [12].

Вирішення проблеми гастроентерологічних ускладнень під час фармакотерапії антиагрегантами вбачають у використанні блокаторів H^+/K^+ -АТФази як потужних інгібіторів секреції хлористоводневої кислоти та акселераторів рубцювання ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки [18, 19, 22].

Першим представником групи блокаторів H^+/K^+ -АТФази, який почали використовувати для профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка та дванадцятипалої кишки під час лікування антиагрегантами, був омепразол [27]. Однак у науковій літературі почали з'являтися повідомлення щодо збільшення серцево-судинних ускладнень у хворих, які приймали клопідогрель як антиагрегант та омепразол як блокатор секреції хлористоводневої кислоти [16, 17]. Результати пізніших досліджень не дають однозначної негативної відповіді щодо поєданого призначення клопідогрелю та омепразолу [8, 21].

Дослідження взаємодії нових генерацій блокаторів H^+/K^+ -АТФази (пантопразолу, рабепразолу, езомепразолу) та клопідогрелю також не дали однозначної відповіді щодо безпечності їх використання у хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень [5, 11, 23, 24].

Таким чином, залишається актуальним експериментальне вивчення проблеми гастропротекції під час антиагрегантної фармакотерапії. Необхідно провести порівняльні дослідження впливу блокаторів H^+/K^+ -АТФази різних генерацій на антиагрегантні властивості клопідогрелю.

Мета роботи – вивчити гастропротекторну активність блокаторів H^+/K^+ -АТФази різних генерацій та оцінити їх вплив на антиагрегантну здатність клопідогрелю в експерименті.

Матеріали та методи

Дослідження виконано в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Досліди проведено на 50 білих нелінійних щурах-самцях із середньою масою 150–180 г. Залежно від схеми терапії тварин було розподілено на 5 груп.

Група контролю отримувала клопідогрель у дозі 6,8 мг/кг маси тіла (у перерахунку для дорослої людини – 75 мг); група 1 отримувала клопідогрель та пантопразол («Нольпаза») у дозі 3,6 мг/кг (40 мл); група 2 – клопідогрель та езомепразол у дозі 3,6 мг/кг (40 мг); група 3 – клопідогрель та омепразол у дозі 3,6 мг/кг (40 мг); група 4 – клопідогрель і рабепразол у дозі 1,8 мг/кг (20 мг).

Шляхи введення зазначених речовин обирали згідно з їх клінічним застосуванням. Дози перераховували для щурів згідно з рекомендаціями [3].

Під час експерименту (14 днів) всі тварини отримували стандартний раціон віварію, режим харчування та водний режим були *ad libitum*. Препарати вводили в 1 % зависі крохмалю 1 раз на добу інтрагастрально за допомогою металевого зонду.

Експеримент проводили згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затвердженими комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

На 14-ту добу експерименту у щурів надрізували хвіст на 6 см вище за кінчик, уникаючи пошкодження хвостових вен та артерії. Після надрізу хвіст тварини одразу занурювали в циліндр з ізотонічним розчином за температури 37 °С. Фіксували тривалість кровотечі [26]. Після цього тварин виводили з досліду шляхом дислокації шийних хребців. Шлунок тварин промивали 1,15 % охолодженим розчином КСІ, після чого пластиковим шпателем видаляли слизову оболонку і на цьому ж розчині КСІ готували гомогенати із розведенням 1:10.

Для оцінки ступеня окисної деструкції ліпідів у гомогенаті слизової оболонки шлунка щурів визначали малоновий диальдегід (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1]. Стан антиоксидантного захисту вивчали за активністю супероксиддисмутази (СОД) (за частотою гальмування окиснення кверцетину) [2]. Для оцінки стану мембран клітин слизової оболонки досліджували фосфоліпіди (ФЛ) у гомогенаті шляхом утворення гідрофобного комплексу з феротіоціанатом амонію [4].

Результати та обговорення

На 14-ту добу експериментального дослідження встановлено, що групи 1 і 4 за тривалістю кровотечі із хвоста вірогідно не відрізнялись від контрольної групи ($p > 0,05$), однак у групах 2 і 3 во-



* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ($p < 0,001$).

Рисунок. Тривалість кровотечі з хвоста щурів на 14-ту добу дослідження, секунди

Таблиця. Вплив різних поколінь блокаторів H^+/K^+ -АТФази на біохімічні маркери пошкодження слизової оболонки шлунка щурів під час терапії клопідогрелем

Група	МДА, нмоль/мг білка	СОД, %/мг білка	ФЛ, мкг/мг білка
Контрольна	5,96 ± 0,29	65,21 ± 3,11	1,04 ± 0,06
1	4,91 ± 0,29**	70,75 ± 3,1	1,25 ± 0,03**
2	5,11 ± 0,25*	65,1 ± 2,03	1,22 ± 0,04**
3	5,61 ± 0,3	60,56 ± 4,87	1,15 ± 0,08
4	4,87 ± 0,28**	70,93 ± 3,43	1,36 ± 0,09**

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

на була вірогідно меншою ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю (рисунок).

У групах 1, 2 та 4 рівень МДА був нижчим, ніж у контрольній групі (таблиця).

Не виявлено відмінностей ($p > 0,05$) між дослідними групами та контрольною щодо впливу блокаторів на стан антиоксидантного захисту.

У групах тварин, які, крім клопідогрелю, отримували пантопразол, рабепразол та езомепразол, у слизовій обонці шлунка спостерігали вірогідно меншу ($p < 0,01$) деструкцію мембран клітин, ніж у групі клопідогрелю, про що свідчив рівень фосфоліпідів у гомогенаті слизової оболонки шлунка (див. таблицю). Водночас нами не встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) між групою 3 (омепразол та клопідогрель) та контрольною групою.

Отримані нами дані про те, що пантопразол («Нольпаза») та рабепразол не впливають на антиагрегантну властивість клопідогрелю, збігаються з результатами досліджень інших авторів [5, 11].

В експерименті омепразол та езомепразол суттєво ($p < 0,001$) скорочували тривалість кровотечі з хвоста щурів, що може пояснити результати клінічних досліджень, в яких зафіксовано збільшення кількості ускладнень з боку серцево-судинної системи при одночасному призначенні клопідогрелю та омепразолу [16, 17].

Відсутність негативного впливу на антиагрегантну властивість клопідогрелю з боку пантопразолу («Нольпази») та рабепразолу можна пояснити тим, що ці препарати на відміну від омепразолу та меншою мірою езомепразолу практично не взаємодіють із цитохромом P450 і, відповідно, не впливають на метаболізм клопідогрелю [13, 17]. Однак існують застереження щодо використання рабепразолу у кардіологічних хворих, які приймають серцеві глікозиди і, зокрема, ди-

госин. Рабепразол сприяє накопиченню дигосину в організмі людини, що може призвести до його токсичної дії [14].

Таким чином, для профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та зменшення ризиків негативної взаємодії препаратів під час лікування антиагрегантними фармакопрепаратами доцільно використовувати пантопразол («Нольпаза») у хворих на серцево-судинні захворювання.

Висновки

В експерименті встановлено, що пантопразол («Нольпаза») та рабепразол зменшують ($p < 0,01$) окисну деструкцію ліпідів і запобігають руйнуванню мембран клітин слизової оболонки шлунка за відсутності впливу на антиагрегантну активність клопідогрелю ($p > 0,05$).

Езомепразол має добру гастропротекторну дію, однак негативно впливає на антиагрегантні властивості клопідогрелю, зменшуючи тривалість кровотечі ($p < 0,001$).

Омепразол негативно впливає ($p < 0,001$) на антиагрегантну властивість клопідогрелю, зменшуючи час кровотечі, а також має найменшу гастропротекторну дію щодо слизової оболонки шлунка тварин.

Отримані експериментальні дані можуть допомогти з вибором безпечного блокатора H^+/K^+ -АТФази для профілактики та лікування ускладнень антиагрегантної фармакотерапії клопідогрелем у хворих на серцево-судинні захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Заплановано провести вивчення гастропротекторних властивостей пантопразолу («Нольпаза») при антиагрегантній фармакотерапії АСК та комбінацією АСК та клопідогрелю.

Список літератури

1. Владимиров Ю.В., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972.— 252 с.
2. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии.*— 1990.— № 2.— С. 88—91.
3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. — 3-е изд., перераб. и доп.— К.: Вища школа, 1983.— 383 с.
4. Пентюк А.А., Гуцол В.И., Яковлева О.А. и др. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферроцианидом аммония // *Лаб. дело.*— 1987.— Т. 6.— С. 21.
5. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2011.— N 891.— P. 65—74.
6. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354, N 16.— P. 1706—1717.
7. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 90.— P. 625—628.
8. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— N 363.— P. 1909—1917.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) // *Lancet.*— 1996.— N 348.— P. 1329—1339.
10. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.*— 2002.— N 324.— P. 71—86.
11. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54 (13)— P. 1149—1153.
12. Derogar M. et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012.— N 378.— P. 1647—1654.
13. Ferreira J.L., Ueno M., Tomasello S.D. et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study // *Circ. Cardiovasc. Interv.*— 2011.— N 4.— P. 273—279.
14. Fuhr U., Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions // *Die Pharmazie.*— 2002.— N 57 (9)— S. 595—601.
15. Garcia Rodriguez L.A., Lin K.J., Hernandez-Diaz S., Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications // *Circulation.*— 2011.— Vol. 123 (10)— P. 1108—1115.
16. Gilard M., Aumad B., Cornily J.P. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— N 51.— P. 256—260.
17. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // *CMAJ.*— 2009.— N 180.— P. 713—718.
18. Lanasa A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T. et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 507—515.
19. Lin K.J., Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy // *Gastroenterology.*— 2011.— N 141.— P. 71—79.
20. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut.*— 2012.— N 61.— P. 646—664.
21. Ray W.A., Murray K.T., Griffin M.R. et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study // *Ann. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 152 (6)— P. 337—345.
22. Scheiman J.M., Devereaux P.J., Herlitz J. et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON) // *Heart.*— 2011.— N 97.— P. 797—802.
23. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I. et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel // *Am. Heart J.*— 2009.— Vol. 157 (1)— P. 148.
24. Siriswangvat S., Sansanayudh N., Nathisuwan S., Panomvana D. Comparison between the effect of omeprazole and rabeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel // *Circ. J.*— 2010.— Vol. 74 (10)— P. 2187—2192.
25. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Blot W.J. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95 (9)— P. 2218—2224.
26. Wöllny T., Chabielska E., Malinowska-Zaprzalka M. et al. Effects of Bulgarian red and white wines on primary hemostasis and experimental thrombosis in rats // *Pol. J. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 55.— P. 1089—1096.
27. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcer associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid suppression trial: ranitidine versus omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) study group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— N 338.— P. 719—726.

И.Г. Палий, В.В. Вавринчук, С.В. Заика

Изучение влияния блокаторов H^+/K^+ -АТФазы разных поколений на антиагрегантные свойства клопидогреля (экспериментальное исследование)

Представлены данные собственного экспериментального исследования влияния разных поколений блокаторов H^+/K^+ -АТФазы на антиагрегантные свойства клопидогреля. Исследование проведено на 50 белых крысах, которых распределили на 5 групп (по 10 животных в группе): контрольная группа получала клопидогрель в дозе 6,8 мг/кг массы тела (в пересчете для взрослого человека — 75 мг); группа 1 — клопидогрель и пантопразол в дозе 3,6 мг/кг (40 мг); группа 2 — клопидогрель и эзомепразол в дозе 3,6 мг/кг (40 мг); группа 3 — клопидогрель и омепразол в дозе 3,6 мг/кг (40 мг); группа 4 — клопидогрель и рабепразол в дозе 1,8 мг/кг (20 мг). Длительность эксперимента составила 14 дней. Показано, что комбинации клопидогрель и пантопразол («Нольпаза») и клопидогрель и рабепразол не влияют

на длительность кровотечения из хвоста крыс ($p > 0,05$), тогда как под действием комбинации эзомепразола, омепразола и клопидогреля этот показатель достоверно уменьшался ($p < 0,001$). Все поколения блокаторов H^+/K^+ -АТФазы проявили достаточный гастропротекторный эффект по отношению к слизистой оболочке желудка.

I.G. Palyi, V.V. Vavrinchuk, S.V. Zaika

Investigation of the effects of H^+/K^+ -ATPase blockers of various generations on the antiplatelet properties of clopidogrel (experimental investigation)

The article presents the data of own experimental investigation of the effects of H^+/K^+ -ATPase blockers of various generations on the antiplatelet properties of clopidogrel. The study has been held on 50 white rats that were divided on 5 groups (10 animals per group): the control group received clopidogrel in a dose of 6.8 mg/kg of body mass (in terms of adult human subject 75 mg); group 1 received clopidogrel and pantoprazole in a dose of 3,6 mg/kg (40 mg); group 2 was administered clopidogrel and esomeprazole in a dose of 3.6 mg/kg (40 mg); group 3 clopidogrel and omeprazole in a dose of 3,6 mg/kg (40 mg); group 4 clopidogrel and rabeprazole in a dose of 1,8 mg/kg (20 mg). The experiment duration was 14 days. It has been shown that combinations of clopidogrel and pantoprazole (*Nolpaza*) and clopidogrel and rabeprazole did not influence on the duration of bleeding from the murine tail ($p > 0.05$), whereas under the combinations of esomeprazole, omeprazole and clopidogrel this index significantly decreased ($p < 0.001$). All generations of the H^+/K^+ -ATPase blockers rendered sufficient gastroprotective effects with respect to gastric mucosa. □

Контактна інформація

Палій Ірина Гордіївна, д. мед. н., проф. кафедри
21027, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 671653. E-mail: dpaliy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2013 р.