

Klopidogrel a inhibitory protonové pumpy

Helena Klepáčková¹, Miroslav Solař², Jan Bureš¹

¹II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

²I. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

V poslední době probíhá zajímavá diskuze o vhodnosti a bezpečnosti kombinace inhibitorů protonové pumpy (PPI) s klopidogrelem. Cílem článku je přinést aktuální pohled na tuto problematiku.

PPI jsou již více než 20 let využívány v běžné klinické praxi. Velmi účinně blokují sekreci kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludečního antra. Mezi nejčastější indikace léčby PPI patří vředová choroba gastroduodenální a její komplikace (akutní krvácení do gastrointestinálního traktu), refluxní choroba jícnu, gastropatie z nesteroidních antiflogistik, stresové vředy, Zollinger-Ellisonův syndrom a další [21]. Do skupiny PPI můžeme zařadit nejdéle užívaný omeprazol, jeho S-izomer esomeprazol, lansoprazol a pantoprazol (dostupné v České republice) a dále pak rabeprazol a dexlansoprazol (v České republice v současné době nedostupné).

Všichni zástupci skupiny PPI mají srovnatelný antisekreční účinek (byť se částečně odlišují v rychlosti uvolňování, nástupu účinku a ireverzibilitou/reverzibilitou), liší se však svým metabolismem a z toho vyplývajícími možnými interakcemi s dalšími léky [20].

Velkou předností PPI je jejich přímý vliv na protonovou pumpu v sekrečních kanálcích parietálních buněk žaludku, čímž jsou následně vyřazeny všechny mechanismy stimulující sekreci kyseliny chlorovodíkové, a to cestou sekrece histaminu, gastrinu i cholinergní aktivace [14]. PPI jsou vstřebávány z gastrointestinálního traktu ve formě proléčiva, které difun-

duje do parietálních buněk žaludku a hromadí se v jejich sekrečních kanálcích. Proléčivo je v kyselém prostředí přeměněno na aktivní formu (navázáním H^+), která již nemůže přestoupit zpět přes buněčnou membránu a dochází zde k jejímu hromadění. Tato účinná látka se následně kovalentně váže na sulfhydrylové skupiny cysteinu na $H^+K^+ATPáze$, a tím inaktivuje protonovou pumpu, čímž dochází ke snížení produkce kyseliny chlorovodíkové. Přestože plazmatický poločas PPI se pohybuje kolem 0,5–2 hod, jejich efekt přetrvává od 24 do 48 hod, než dojde k vytvoření a začlenění nových protonových pump do kanalikulární membrány [8]. K dosažení maximálního efektu (účinnému snížení produkce kyseliny chlorovodíkové) je nutné podat několik dávek PPI, protože ne všechny parietální buňky a protonové pumpy jsou současně aktivní. Někdy to vyžaduje až několik dní v závislosti na frekvenci podávání. Předtím, než jsou inhibitory protonové pumpy eliminovány z organismu, podléhají výrazné biotransformaci v játrech enzymy ze skupiny cytochromu P450, a to převážně CYP2C19 a CYP3A4. Celá velká rodina izoenzymů cytochromu P450 je využívána k metabolické přeměně řady léků, snadno tak dochází k lékovým interakcím. Jednotliví zástupci PPI se liší mírou využití daných izoenzymů CYP450. V roli lékových interakcí je ale také důležitá kapacita izoenzymu a genetický polymorfismus, který u každého jedince předurčuje jeho metabolickou aktivitu (pomalý,

rychlý a středně pomalý metabolizátor). Omeprazol využívá CYP2C19 i CYP3A4 na rozdíl od pantoprazolu, který má nižší afinitu k CYP3A4 a právě tento izoenzym je nejčastěji využívaný v metabolismu xenobiotik. Z toho vyplývá potenciálně nižší riziko lékových interakcí při užití pantoprazolu, zvláště při dlouhodobém užívání [14].

Klopidogrel (v monoterapii nebo v kombinaci s aspirinem) je běžně užívaný lék s antiagregační aktivitou, který se využívá v primárně i sekundárně preventivní terapii aterosklerózy. Lék je dále nedílnou součástí medikace u nemocných, kteří podstoupili implantaci endoarteriálních stentů, protože výrazně snižuje riziko trombózy a časně restenózy v místě implantovaného stentu [3,6]. Z gastrointestinálního traktu je klopidogrel vstřebáván jako proléčivo, které je v játrech přeměněno prostřednictvím cytochromu P450 (zvláště CYP3A5 a CYP2C19) na metabolicky aktivní formu. Ta následně inhibuje ADP zprostředkovanou agregabilitu destiček. Vzhledem k tomu, že PPI a klopidogrel využívají ve své metabolické cestě stejných izoenzymů skupiny CYP450, může při současném podání dojít k farmakodynamickým změnám [17–19].

Některá data z recentně publikovaných retrospektivních a observačních nerandomizovaných studií ukazují na možné nežádoucí interakce mezi klopidogrelem a PPI ve smyslu zvýšení incidence trombotických příhod [4,7,10,13,15].

Ho et al [7] ve své práci uvádějí, že současné užívání PPI a klopidogrelu u pacientů po proběhlém akutním koronárním syndromu je spojeno se snížením benefitu z antiagregačního účinku klopidogrelu. Retrospektivní analýza dat 8 205 pacientů léčených klopidogrelem, z nichž 64 % užívalo dlouhodobě PPI, ukázala zvýšené riziko úmrtí nebo rehospitalizace pro akutní koronární syndrom v případě, pokud nemocní užívali klopidogrel (21 % vs 30 %) [7].

S obdobnými výsledky přichází i observační studie [5], která sledovala pacienty po perkutánní koronární intervenci od ledna 2003 do srpna 2004 v celkovém počtu 315 osob, z nichž 72 bylo propuštěno se současným užíváním PPI. Během 50měsíčního sledování došlo k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod u nemocných léčených PPI (56 % vs 38 %).

Velká kohortní studie Juurlink et al [11] uvádí, že z celkového počtu 13 636 nemocných, kteří užívali klopidogrel po prodělaném infarktu myokardu, bylo 734 pacientů rehospitalizováno během 90 dnů po propuštění. Právě současná medikace PPI a klopidogrelu byla spojena s 27% zvýšením rizika reinfarktu myokardu, ale nevedla ke zvýšení rizika náhlé smrti [11].

Při interpretaci výše uvedených dat s ohledem na klinické rozhodování je třeba zdůraznit, že se jedná o retrospektivní analýzy. Z jejich výsledků nelze spolehlivě usoudit, zda pozorované souvislosti mezi léčbou klopidogrelem a PPI jsou projevem nežádoucích interakcí, nepřímých souvislostí nebo jen náhodným jevem. Správné zhodnocení klinického významu interakcí PPI a klopidogrelu však mohou přinést jediné data z prospektivních a randomizovaných studií.

Prospektivním randomizovaným srovnáním interakcí pantoprazolu a omeprazolu s klopidogrelem se zabývá recentně publikovaná práce Cuisseta et al [2]. Ačkoliv se u pantoprazolu, díky nižší afinitě k CYP3A4,

předpokládala nižší interakce s klopidogrelem, laboratorní srovnání destičkové aktivity po jednom měsíci léčby pantoprazolem nebo omeprazolem nic takového neprokázalo. U 104 pacientů, kteří byli současně léčeni klopidogrelem (150 mg), aspirinem (100 mg) a jedním z testovaných PPI, nebyl prokázán rozdíl v ADP indukované agregaci trombocytů. Ve studii Zuernové et al [22] byla sledována interakce mezi PPI a klopidogrelem prostřednictvím stanovení zbytkové agregability destiček ex vivo (RPA – Residual Platelet Aggregation). Z celkového počtu sledovaných pacientů po akutním koronárním syndromu (1 425 osob) byla u nemocných užívajících současně PPI zjištěna signifikantně vyšší reziduální schopnost agregace destiček (RPA 34 %) ve srovnání s osobami bez trvalé medikace PPI (RPA 30 %) [22].

V současné době jediná prospektivní randomizovaná data, která hodnotí klinický význam interakcí PPI a klopidogrelu, poskytují nedávno prezentované výsledky studie COGENT [1]. Studie testovala současné podávání klopidogrelu (75 mg denně) v kombinaci s omeprazolem (20 mg denně) nebo placebem u nemocných se STEMI a non-STEMI koronární příhodou nebo po implantaci koronárního stentu. I když byla studie ukončena předčasně z důvodu bankrotu sponzorující firmy, bylo do ní zařazeno 3 627 z plánovaných 5 000 pacientů, kteří byli v průměru sledováni po dobu 133 dní. Rozhodujícím nálezem studie bylo, že současné podání klopidogrelu s omeprazolem (v jedné tabletě) nebylo spojeno s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod ani následných revaskularizací. Naopak, ve skupině nemocných současně léčených PPI a klopidogrelem byl pozorován výrazně nižší výskyt gastrointestinálních komplikací, hlavně krvácení (38 % vs 67 %, $p = 0,007$). Vzhledem k tomu, že byl výskyt kardiovaskulárních příhod v obou skupinách prakticky identický, nelze předpokládat, že by zařazení

původně plánovaného počtu 5 000 výrazně změnilo výsledky studie z pohledu krátkodobé a střednědobé bezpečnosti. Data ze studie COGENT ukazují na bezpečnost kombinace klopidogrelu (75 mg) a omeprazolu (20 mg) během střednědobého podání [1]. Jediné, o čem lze spekulovat, je bezpečnost této kombinace při dlouhodobějším podání a při použití vyšší dávky omeprazolu.

V této souvislosti je vhodné zmínit, že riziko recidivy kardiovaskulární příhody u nemocných s akutním koronárním syndromem je nejvyšší během prvních přibližně 100 dní od příhody. U řady nemocných bez anamnézy akutního koronárního syndromu je léčba klopidogrelem indikována pouze na dobu jednoho měsíce, než dojde k endotelizaci implantovaného stentu [3].

Současné oficiální stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv nedoporučuje podání PPI u nemocných užívajících klopidogrel [12]. Toto doporučení je však založeno na laboratorních datech a retrospektivních studiích.

Myslíme si, že při klinickém rozhodování o léčbě nemocných by však měly být využity všechny dostupné informace, tedy i ty, které dosud nejsou zahrnuty v oficiálních doporučeních. V nedávno publikované analýze O'Donoghue et al [16] uvádějí, že lze považovat současné krátkodobé i střednědobé podání klopidogrelu a PPI v náležitém dávkování za bezpečné. Tato kombinace může být dokonce výhodná z hlediska prevence gastrointestinálního krvácení.

Při přetrvávající nejistotě lze oba léky podávat odděleně (klopidogrel ráno a PPI večer) [9]. Případně je možné sledovat účinnost léčby klopidogrelem testem agregability destiček a při nedostatečné inhibici trombocytů lze dávku klopidogrelu navýšit.

Literatura/References

1. Shelly W. COGENT: No CV events but significant GI benefit of PPI omeprazole. Theheart [online], 2009.

Available from: <<http://www.theheart.org/article/1007145.do>>.

2. 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; 54(13): 1149–1153.

3. Cutlip D, Levin T. Antithrombotic therapy for intracoronary stent implantation: general use. *UpToDate* [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

4. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 256–260.

5. Gupta E, Bansal D, Sotos J et al. Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention. *Dig Dis Sci* 2009. Epub ahead of print.

6. Hennekens CH, Cutlip D, Zehnder JL. Nonresponse and resistance to aspirin and clopidogrel. *UpToDate* [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

7. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J Am Med Assoc* 2009; 301(9): 937–944.

8. Hoogerwerf W, Pasricha P. Drugs affecting gastrointestinal function. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds).

Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006: 967–982.

9. Johnson DA. Complications of proton-pump inhibitors: cause for concern? *Medscape Gastroenterology* [online], August 2009. Available from: <<http://www.medscape.com>>.

10. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J* 2009; 180(7): 713–718.

11. Juurlink DN, Gomes T, Mamdani M. New findings highlight potential risks of common drug combination in cardiac patients. *Healthc Q* 2009; 12(3): 26–27.

12. Klopidogrel – možná interakce s inhibitory protonové pumpy. *SÚKL* [online], 2007. Available from: <<http://www.sukl.cz/klopidogrel-mozna-interakce-s-inhibitory-protonove-pumpy>>.

13. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J* 2009; 180(7): 699–700.

14. Mayer O. Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy se zaměřením na pantoprazol. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 113–116.

15. Moayyedi P, Sadowski DC. Proton pump inhibitors and clopidogrel - hazardous drug interaction or hazardous interpretation of data? *Can J Gastroenterol* 2009; 23(4): 251–252.

16. 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): 989–997.

17. Rude MK, Chey WD. Proton-pump inhibitors, clopidogrel, and cardiovascular adverse events: fact, fiction or something between? *Gastroenterology* 2009; 137(3): 1168–1171.

18. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc* 2009; 302(8): 849–857.

19. Singh M, Thapa B, Arora R. Clopidogrel pharmacogenetics and its clinical implications. *Am J Ther* 2009. Epub ahead of print.

20. Soll AH. Pharmacology of antiulcer medications. *UpToDate* [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

21. Wolfe MM. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. *UpToDate* [online], vol 17.2. Wellesley 2009. Available from: <<http://www.uptodate.com>>.

22. Zuern CS, Geisler T, Lutlisky N et al. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2009. Epub ahead of print.

Adresa pro korespondenci/

Correspondence to:

MUDr. Helena Klepáčková

II. interní klinika

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: helena.klepackova@centrum.cz