

Czy stosowanie inhibitorów pompy protonowej z klopidogrelem jest bezpieczne i co robić w praktyce?

Is it safe to use proton pump inhibitors with clopidogrel? What to do in practice?

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Podwójna terapia przeciwplatek klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest standardem leczenia chorych po ostrym zespole wieńcowym (OZW) oraz po przeszłorocznej angioplastyce wieńcowej (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA) wykonanej z innych wskazań niż ostry zespół wieńcowy, rekomendowanym przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Połączenie terapeutyczne klopidogrelu i ASA w dawkach nasycających jest również wymagane w początkowej fazie leczenia OZW. Nie ulega wątpliwości, że podwójna terapia przeciwplatek wczesnym okresie OZW, a także w postępowaniu przewlekłym po OZW, niezależnie od metody leczenia (inwazyjna vs zachowawcza) oraz po PTCA przynosi korzyści w postaci redukcji częstości występowania ponownych incydentów wieńcowych. Z drugiej jednak strony leczenie przeciwplatekowe tylko jednym lekiem powoduje ok. 2-krotny wzrost częstości krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) [1]. Wzrost ryzyka krwawienia z GOPP wynika przede wszystkim z upośledzonego udziału płytek w hemostazie na terenie błony śluzowej żołądka, a dopiero w drugiej kolejności z hamowania produkcji gastroprotektoryjnych prostaglandyn przez leki przeciwplatekowe takie jak ASA [1]. Wobec tego nie dziwi, że klopidogrel, bloker płytkowego receptora dla ADP, zwiększa ryzyko krwawienia z GOPP niezależnie od ASA, a oba leki stosowane razem powodują istotny wzrost tego ryzyka w porównaniu z monoterapią jednym z nich. Krwawieniu z GOPP można zapobiegać, dołączając do leczenia przeciwplatekowego w monoterapii lub terapii podwójnej inhibitor pompy protonowej (IPP) [1].

Wiadomo, że niektóre powszechnie stosowane IPP, np. omeprazol i lansoprazol, hamują izoenzym 2C19 cytochromu P450 (CYP2C19), kluczowy dla konwersji klopidogrelu do jego aktywnego metabolitu. Wobec tego dołączenie IPP wpływających niekorzystnie

na farmakokinetykę klopidogrelu może zmniejszać korzyści płynące z podwójnej terapii przeciwplatekowej. Obniżenie skuteczności klopidogrelu przez omeprazol sugerowały badania opublikowane w 2008 roku w *Journal of the American College of Cardiology* oraz *Circulation*. Szerokim echem odbiło się opublikowane na łamach *Canadian Medical Association Journal* badanie populacyjne przeprowadzone w Kanadzie, którego celem była ocena istotności wpływu zahamowania metabolizmu klopidogrelu przez leki z grupy IPP oraz stopień interakcji poszczególnych preparatów tej grupy z cytochromem P450. Populację badaną stanowili pacjenci >66. roku życia, hospitalizowani w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego, rutynowo leczeni klopidogrelem. Okres obserwacji wyniósł 90 dni, zaś punkty końcowe stanowiły: zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego [2]. Na potrzeby tego badania przeanalizowano bazy danych kanadyjskiego systemu hospitalizacji, rejestracji zrealizowanych recept i danych osobowych. Ostatecznie uzyskano informacje o incydentach wieńcowych i przyjmowaniu IPP w połączeniu z klopidogrelem i ASA dotyczące 13 636 chorych, którzy przeżyli zawał serca w latach 2002-2007. Statystyczna analiza wieloczynnikowa ujawniła istotną korelację między ponowną hospitalizacją z powodu zawału w okresie 90 dni po pierwszej hospitalizacji a stosowaniem IPP w ciągu 30 dni poprzedzających ponowny zawał. Podobną korelację między przyjmowaniem IPP w ostatnim czasie (30 dni) a wystąpieniem zawału serca obserwowano do roku po hospitalizacji z powodu pierwszego zawału [2]. Nie stwierdzono żadnej korelacji między ponownym zawałem a przyjmowaniem blokerów receptora H₂. Stosowanie IPP nie wpływało też na ryzyko zawału u chorych nieleczonych klopidogrelem (ale oczywiście można przypuszczać, że było ono i tak stosunkowo wysokie). Analiza statystyczna dotycząca typu IPP stosowanego łącznie z terapią podwójną ujawniła brak

ryzyka ponownego zawału jedynie u chorych przyjmujących **pantoprazol**. Dla porównania udowodniono, iż stosowanie pozostałych preparatów tej grupy (lanzoprazol, omeprazol, rebeprazol) wiązało się z ok. 40% wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z grupą pacjentów niestosujących IPP w okresie 90 dni po hospitalizacji z powodu pierwszego zawału serca [2]. Ostatecznie oszacowano, że 5-15% wszystkich przypadków ponownych zawałów występujących w ciągu 90 dni po pierwszym zawałe leczonych klopidogrelem jest wynikiem przyjmowania IPP hamujących CYP2C19. Zdaniem autorów omawianego badania, wyniki te oznaczają, że jednoczesne przyjmowanie klopidogrelu i IPP innego niż pantoprazol w znacznym stopniu redukuje lub wręcz niweluje wszelkie korzyści wynikające z leczenia klopidogrelem w ciągu pierwszych miesięcy po OZW [2].

Wyniki badania odnajdują potwierdzenie w analizie właściwości farmakokinetycznych poszczególnych preparatów z grupy inhibitorów pompy protonowej. Leki te są metabolizowane w wątrobie z udziałem cytochromu P450. Jednak jego stopień różni się w zależności od typu izoenzymu CYP. Omeprazol, metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP2C19. W przypadku lanzoprazolu w porównywalnym stopniu uczestniczą w tym procesie izoenzymy CYP2C19 oraz CYP3A4. W odróżnieniu od pozostałych leków, pantoprazol jest w głównej mierze metabolizowany przez transferazę siarczanową, która nie stanowi składowej układu cytochromu P450 [3,4]. Właściwości te potwierdziło przekrojowe badanie obserwacyjne 1000 kolejnych pacjentów przyjmujących klopidogrel, u których mierzono agregację płytek indukowaną przez ADP, używając do tego celu wielokanałowej agregometrii impedancyjnej. Agregacja płytek była znacznie większa u pacjentów leczonych omeprazolem, w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi IPP ($p=0,001$). Agregacja płytek u osób otrzymujących **pantoprazol** lub **esomeprazol** była natomiast podobna jak w przypadku osób nieleczonych IPP [5].

W świetle powyższych danych, należy więc postawić pytanie: czy, kiedy i jaką profilaktykę powikłań związanych z GOPP stosować, w trakcie terapii przeciwplatekowej z zastosowaniem klopidogrelu? Odpowiedź na to pytanie przyniosło opublikowane pod koniec 2008 roku wspólne stanowisko ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych: *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* i *American Heart*

Association (AHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego: *American College of Gastroenterology (ACG)*, w którym zebrano zalecenia mające zmniejszyć ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, a zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego w grupie pacjentów leczonych przeciwplatekowo [6]. Opierając się na tym dokumencie i na innych nowych doniesieniach polska Grupa Robocza powołana przez konsultantów krajowych w dziedzinach: chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii opracowała analogiczne stanowisko, które dodatkowo zawiera zalecenie, aby u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia z GOPP i leczonym klopidogrelem nie stosować IPP, z wyjątkiem **pantoprazolu** i **esomeprazolu** [7].

Eksperti uzależniają stosowanie prewencji od obecności czynników ryzyka. Prewencyjne stosowanie IPP należy stosować u pacjentów z **chorobą wrzodową** i/lub jej powikłaniami w wywiadzie (w tym u pacjentów **po przebytych krwawieniach** z górnego odcinka przewodu pokarmowego), u pacjentów otrzymujących **podwójne leczenie przeciwplatekowe** (ASA i klopidogrel), u pacjentów otrzymujących **leczenie przeciwplatekowe skojarzone z antykoagulantem doustnym** (terapia skojarzona lek przeciwplatekowy i doustny antykoagulant lub potrójna terapia dwoma lekami przeciwplatekowymi i doustnym antykoagulantem). Dodatkowo u chorych z dodatnim wywiadem choroby wrzodowej należy dążyć do wykonania testu na obecność *Helicobacter pylori* (jeżeli nie był wykonany wcześniej), a w przypadku dodatniego wyniku zastosować leczenie eradykacyjne. Skuteczna eradykacja nie zwalnia pacjenta z przyjmowania IPP. Prewencyjne stosowanie IPP zalecane jest również u pacjentów, u których występują co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: **wiek 60 lat i więcej**, terapia **glikokortykosteroidami**, objawy **dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku** [7].

Prewencyjne stosowanie IPP należy zalecić **tak długo, jak trwa czynnik ryzyka**, np. leczenie skojarzone ASA i klopidogrelem. U pacjentów leczonych klopidogrelem preferowanymi IPP są **pantoprazol** lub **esomeprazol**, natomiast innych IPP, a zwłaszcza omeprazolu nie należy stosować ze względu na możliwe istotne klinicznie interakcje lekowe z klopidogrelem. Podobne wątpliwości dotyczą również rebeprazolu i lanzoprazolu [7].

W listopadzie 2009 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*

- FDA) wydała oficjalny komunikat, w którym zaleca (ze względu na możliwość interakcji) unikanie łącznego stosowania klopidogrelu z omeprazolem, a także z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP2C19, w tym z esomeprazolem [8]. Być może komunikat FDA będzie miał w niedalekiej przyszłości swoje implikacje kliniczne wpływając na zmianę dotychczasowego stanowiska ekspertów (zarówno amerykańskich, jak i krajowych) w zakresie bezpieczeństwa stosowania klopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej.

Adres do korespondencji
Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
Tel.: (+48 22) 627 39 86
E-mail: mbarylski3@wp.pl

Przedruk z: *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 121-3.

Piśmiennictwo

1. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode Ch, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
2. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-8.
3. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003;23:460-71.
4. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-7.
5. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-9.
6. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
7. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, Baczewska-Mazurkiewicz D, Małecki R, Filipiak KJ. Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplateletowego. *Kardiol Pol* 2009;67:536-8.
8. <http://www.fda.gov>