

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.09.2010 • Poprawiono/Corrected: 16.11.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 09.02.2011

© Akademia Medycyny

Problemy jednoczesnego leczenia klopidogrelem i inhibitorami pompy protonowej

Problems of simultaneous treatment with clopidogrel and proton pump inhibitors

Antoni Stadnicki^{1,2}, Katarzyna Bilnik¹, Józef Kurek³

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Pracownia Motoryki Przewodu Pokarmowego, Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie

³ Oddział Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej, Szpital Wielospecjalistyczny w Jaworznie



Streszczenie

Stosowanie aspiryny i pochodnych tienopirydyny (głównie klopidogrelu) hamujących funkcje płytek jest koniecznym leczeniem po ostrym incydencie wieńcowym i wszczępieniu stentu do tętnicy wieńcowej. Podobna terapia zwiększa jednak ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stąd konieczność stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP). Obecność wspólnego szlaku metabolicznego dla klopidogrelu i IPP poprzez izoenzymy układu CYP, szczególnie CYP2C19 cytochromu P450 wątroby, powoduje, wykazane *in vitro*, zmniejszenie funkcji antyagregacyjnej płytek klopidogrelu przez IPP. Podobne działania wykazują: omeprazol, lanzoprazol i rabeprazol, lecz pantoprazol i esomeprazol nie wykazują wpływu na agregację płytek.

Chronologicznie przedstawione oceny kliniczne analizujące występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas jednoczesnego stosowania klopidogrelu i IPP są niejednoznaczne, a niekiedy nawet sprzeczne. Ponadto badania genetyczne wskazują, że obecność zmutowanego allele CYP19C9 jest niezależnym czynnikiem hamującym funkcje klopidogrelu i zwiększonej częstości powikłań sercowo-naczyniowych. Obecnie większość ekspertów zakłada, że najbezpieczniejszym IPP podczas podwójnej terapii przeciwplateletowej jest pantoprazol, inni natomiast nie wskazują konkretnego IPP. Polska Grupa Robocza obecnie zaleca wyłączenie pantoprazolu lub esomeprazolu w takich przypadkach. Natomiast amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oraz ostatnio europejski Komitet Agencji ds. Produktów Medycznych (CHMP) ostrzegają przed stosowaniem omeprazolu i nie zalecają esomeprazolu u pacjentów stosujących klopidogrel. Ponadto FDA wskazuje również możliwość zastosowania leków blokujących receptory H2 w takich przypadkach. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 109-117.*

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, IPP, klopidogrel, CYP, ostry zespół wieńcowy, krwawienie żołądkowo-jelitowe

Summary

Aspirin and clopidogrel are a cornerstone of treatment for patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. However patients with dual antiplatelet therapy should receive proton pump inhibitors (PPI) to reduce risk of gastrointestinal bleeding. Clopidogrel needs bioactivation by hepatic cytochrome P450 (CYP) system, especially CYP2C19, it is an active compound which inhibits platelet activation. As PPI metabolism also involves CYP isoenzymes, *in vitro* tests document that omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, but not pantoprazole and esomeprazole decrease clopidogrel antiplatelet effect. Clinical data reporting the frequency

of major adverse cardiovascular events (MACE) among patients taking the combination of clopidogrel and PPI are conflicting. Independently, patients with reduced function indicated by genetic polymorphism of CYP2C19 have a reduction in clopidogrel induced inhibition of platelets aggregation, and increased incidence of MACE. Most investigators preferred pantoprazole as the safest PPI in patients using simultaneously clopidogrel, however other experts not indicate specific PPI. Currently, Polish Experts Committee indicates that pantoprazole or esomeprazole are only safe medications in such cases. Recently Food and Drug Agency (FDA) in USA, and Agency's Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) in Europe warning against use of omeprazole and esomeprazole in patients treated with clopidogrel. In addition, FDA indicates the option of use histamine H2 receptor antagonist in patients treated with clopidogrel. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 109-117.*

Keywords: proton pump inhibitors, PPI, clopidogrel, acute coronary syndrome, gastrointestinal bleeding

Wstęp

Inhibitory pompy protonowej (IPP) są obecnie lekami z wyboru w terapii chorób zależnych od nadmiernego wydzielania soku żołądkowego. W praktyce klinicznej stosowane są następujące pochodne benzimidazolowe: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol i rabeprazol. IPP znalazły zastosowanie w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, w eradykacji *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z antybiotykami, oraz w grupie chorób, w których etiopatogenezie wydzielanie żołądkowe ma znaczącą rolę, jak refluks żołądkowo-przełykowy, refluksowe zapalenie przełyku, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, krwawienia żołądkowo-jelitowego. IPP są również lekami z wyboru w zapobieganiu owrzodzeniom i powikłaniom krwotocznym górnego odcinka przewodu pokarmowego (gopp) oraz podczas stosowania leczenia przeciwplatekowego pochodnymi kwasu acetylosalicylowego (ASA) i tienopirydyny [1-3]. W 2008 roku eksperci amerykańskich towarzystw kardiologicznych American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) oraz American College of Gastroenterology (ACG) opublikowali wspólne zalecenia mające zmniejszyć ryzyko powikłań gopp, a zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego w grupie chorych leczonych przeciwplatekowo [4]. W piśmiennictwie polskim w kwietniu 2009 r. ukazał się artykuł autorstwa Gruchały i Rymkiewicza [5] omawiający stan wiedzy i poglądy dotyczące interakcji lekowych pomiędzy inhibitorami pompy protonowej (IPP) a kłopidogrelem.

W obecnym opracowaniu przedstawiamy dane w tym temacie publikowane w roku 2009 i 2010,

z uwzględnieniem zaleceń ekspertów Polskiej Grupy Roboczej opublikowanych w maju 2009 [6].

Postępowanie terapeutyczne

Wskazania

Leczenie pochodnymi tienopirydyny wraz z ASA jest konieczne u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, udarem mózgu, w zapobieganiu tworzenia się miejscowego zakrzepu po zastosowaniu stentu wszczepionego do tętnicy wieńcowej [7]. Kłopidogrel najczęściej jest stosowany w dawce początkowej 300 lub 600 mg, a następnie podtrzymującej - 75 mg/d. Inny lek tej grupy to prasugrel, wykazujący większy efekt antyagregacyjny płytek, ale też zwiększający niebezpieczeństwo powikłań krwotocznych [8]. Wytyczne kardiologiczne wymagają, by chorzy z ostrym zespołem wieńcowym lub/i po implantacji stentu uwalniającego lek do tętnicy wieńcowej otrzymywali aspirynę i kłopidogrel przez okres roku, a po implantacji stentu metalowego przez co najmniej 4 tygodnie. Zastosowanie kłopidogrelu w połączeniu z aspiryną zmniejsza o ok. 20% poważne incydenty sercowo-naczyniowe w podobnych przypadkach w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie ASA [9]. Stosowanie aspiryny w dawce terapeutycznej 75-150 mg/d może być powodem owrzodzenia żołądka i dwunastnicy lub/i krwawienia z przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie aspiryny i kłopidogrelu może prowadzić do kilkukrotnego wzrostu tego ryzyka [10]. Kłopidogrel bezpośrednio nie powoduje wrzodów gopp, ale poprzez działanie antyangiogenne może upośledzać gojenie się nadżerek i owrzodzeń błony śluzowej żołądka, powstających w wyniku działania innych leków lub zakażeń *Helicobacter pylori* [11]. W obecności kwasu

solnego może to prowadzić do powstania wrzodów trawiennych i związanych z nimi powikłań. Nie zaleca się natomiast zastępowania aspiryny klopidogrelem w celu zmniejszenia ryzyka nawrotowego krwawienia wrzodowego u chorych należących do grupy dużego ryzyka; takie postępowania jest gorsze niż stosowanie ASA w połączeniu z IPP [10].

▪ Ryzyko powikłania i możliwości zapobiegania

Najważniejszym czynnikiem ryzyka powikłań ze strony gopp terapii przeciwplatekowej jest przebyta choroba wrzodowa, zwłaszcza uprzednio powikłana krwawieniem. Ryzyko wzrasta też z wiekiem, po 60. roku życia, u osób z wywiadem wcześniejszego krwawienia o innej niż przewód pokarmowy lokalizacji, u kobiet, u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek, u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, z dyspepsją lub objawami choroby refluksowej przełyku. Istotnie częściej powikłania występują również przy terapii skojarzonej preparatem przeciwplatekowym i doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. U chorych przyjmujących przewlekłe ASA w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych należy dążyć do stosowania małych dawek leku. Stwierdzono, że dawki dobowe rzędu 75-150 mg/d są równie skuteczne, jak dawki większe. Jedyłą zalecaną grupą leków o potwierdzonej skuteczności w prewencji powikłań z gopp są IPP. Łatwe dawkowanie - raz na dobę i bardzo rzadkie działania niepożądane przyczyniły się do szerokiego rozpowszechnienia tych leków. Skuteczność IPP u chorych stosujących terapeutyczną dawkę aspiryny potwierdzono w badaniach randomizowanych oceniających częstość krwawień z gopp [12]. Wyniki innych badań randomizowanych dokumentują skuteczność IPP, ale również leków blokujących receptory H2 w zapobieganiu powstaniu owrzodzenia u chorych leczonych aspiryną [12,13]. Eksperti amerykańskich towarzystw: ACCF, AHA i ACG uzależniają stosowanie prewencji od obecności czynników ryzyka [4]. Pacjentom z dodatnim wywiadem choroby wrzodowej, z krwawieniem z przewodu pokarmowego, stosującym podwójną terapię przeciwplatekową (ASA oraz klopidogrel) lub przyjmującym doustny lek przeciwkrzepliwym należy prewencyjnie zalecić IPP. Ponadto u chorych, u których stwierdzono w przeszłości chorobę wrzodową należy wykonać test na obecność *Helicobacter pylori*, a w przypadku dodatniego wyniku przeprowadzić eradykację i dalsze leczenie IPP. Również u chorych, u których stwierdza

się nie mniej niż dwa z innych czynników ryzyka, tj. wiek powyżej 60. lat, leczenie glikokortykosteroidami, objawy dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku, należy stosować IPP [4,6].

Czynniki wpływające na wybór IPP

Istotnym problemem terapeutycznym okazuje się jednak wybór konkretnego IPP w przytoczonych powyżej wskazaniach. W ostatnim czasie ukazała się seria doniesień wskazujących, że stosowanie omeprazolu i innych IPP zmniejsza przeciwplatekowy efekt klopidogrelu. Klopidogrel hamuje aktywację płytek indukowaną przez dwufosforan adenozy (ADP). Efekt antyagregacyjny płytki wykazuje metabolit klopidogrelu po jego biotransformacji przez enzymy CYP, przede wszystkim CYP2C19 i CYP3A4 cytochromu P450 w komórkach wątroby. Aktywny metabolit wiąże się z receptorem płytkowym P2Y12, co prowadzi do defosforylacji białka VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*) płytek, stąd blokuje aktywację receptora glikoproteiny IIb/IIIa płytek [15]. Klopidogrel powoduje wydłużenie czasu krwawienia, a pomiar VASP odzwierciedla tzw. wskaźnik reaktywności płytek (*platelet reactivity index*, PRI), jego wartość >50% odzwierciedla zmniejszoną odpowiedź płytek na klopidogrel, co sprzyja powikłaniom zakrzepowym. W teście *in vitro* odpowiedź płytek na ADP jest oceniana w teście reaktywności płytek jako agregacji indukowanej przez ADP (*adenosine-diphosphate-induced aggregation*) m.in. z zastosowaniem wielokanałowej agregometrii impedancyjnej. Podstawowe znaczenie stwarza fakt, że IPP są również metabolizowane przez izoenzymy układu CYP cytochromu 450 wątroby. Omeprazol jest metabolizowany głównie przez CYP2C19, natomiast klirens lanzoprazolu i esomeprazolu zachodzi przede wszystkim przez CYP3A4, a rabeprazolu w równym stopniu przez CYP2C19 i CYP3A4. Z kolei w metabolizmie pantoprazolu znaczenie ma izoenzym CYP2C9, który nie bierze udziału w konwersji klopidogrelu do aktywnego metabolitu [16]. Kompetycyjna zależność metabolizmu klopidogrelu i IPP w układzie CYP cytochromu 450 była przesłanką do przeprowadzenia badań *in vitro* i ocen klinicznych. W 2009 roku Gilard i wsp. [17], w badaniu randomizowanym u 124 chorych leczonych klopidogrelem po stentowaniu tętnicy wieńcowej, wykazali, że stosowanie omeprazolu powoduje znamienny wzrost wskaźnika reaktywności płytek. Z kolei Small i wsp. [18] zaob-

serwowali wzrost agregacji płytek ocenianej w teście ADP *in vitro* u chorych leczonych klopidogrelem i jednocześnie lanzoprazolem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi klopidogrel bez IPP. W kolejnym badaniu Siller-Matula i wsp. [19] nie wykazali istotnej zmiany indeksu PRI u chorych stosujących pantoprazol (50% vs 49% bez IPP) oraz esomeprazol (54% vs 49%). Interakcje u chorych leczonych klopidogrelem i omeprazolem zaobserwowali też w latach 2009-2010 inni badacze. We francuskim opracowaniu Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association (PACA) Cuisset i wsp. [20] randomizowali 104 pacjentów po interwencji wieńcowej leczonych aspiryną 150 mg i klopidogrelem 75 oraz otrzymujących omeprazol 20 mg lub pantoprazol 20 mg. Po miesiącu leczenia w ocenie indeksu reaktywności płytek (PRI) w teście VASP - 44% pacjentów leczonych omeprazolem nie odpowiedziało na klopidogrel, w porównaniu z 23% leczonych pantoprazolem ($p=0.04$). Natomiast nie było różnicy w reaktywności płytek w teście agregacji płytek indukowanej przez ADP. W 2008 roku Pezalla i wsp. [21] i Aubert i wsp. [22] przedstawili analizy retrospektywnych badań klinicznych u pacjentów leczonych przeciwplatekowo po ostrym incydencie wieńcowym, również po wszczepionym stencie. Autorzy ci wskazują, że u pacjentów przyjmujących klopidogrel wraz z IPP występują znamiennej częściej powikłania sercowo-naczyniowe i ryzyko zgonu, niż u chorych leczonych klopidogrelem nieprzyjmujących IPP. Krytycy tych analiz wskazują, że chorzy przyjmujący IPP byli jednak starsi i mieli więcej chorób współistniejących (przebyty zawał serca, niewydolność serca, nadciśnienie, niewydolność nerek), co w tych przypadkach sugerowało u tych chorych zwiększone ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto u niektórych chorych zwiększone ryzyko tych powikłań mogło występować wspólnie z większym ryzykiem krwawienia z gopp, stąd częstsze przyjmowania IPP. Dwa kliniczne studia opublikowane w 2009 r. przedstawiają wystąpienie klinicznie istotnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów stosujących jednocześnie klopidogrel i IPP. W kanadyjskim studium Juurlink i wsp. [23] przedstawiają wyniki z retrospektywnej analizy, porównując dane u 734 chorych leczonych podwójną terapią przeciwplatekową i IPP z wynikami u 2057 chorych niestosujących IPP, po 3 miesiącach i po roku od rozpoczęcia leczenia. Autorzy ci stwierdzili znamiennej wzrost częstości występowania ponownego zawału serca i zgonów z tego powodu

w obu przedziałach czasowych (iloraz szans, *odds ratio*, OR- 1,40) u chorych leczonych IPP, tj. omeprazolem, lanzoprazolem i rabeprazolem, w porównaniu z leczonymi pantoprazolem (OR-1.02). Jednak autorzy ci w swej analizie nie brali pod uwagę niezależnych czynników ryzyka ostrego zespołu wieńcowego, jak palenie tytoniu, nadciśnienie czy poziom cholesterolu. Podobne wyniki oceny klinicznej przedstawiają w kilka miesięcy później Ho i wsp. [24] w porównaniu 5244 chorych leczonych IPP i klopidogrelem oraz 2961 niestosujących IPP. Autorzy ci zaobserwowali nie tylko wzrost częstości hospitalizacji z powodu zawału serca, ale również zwiększoną śmiertelność u chorych leczonych zarówno omeprazolem, jak i lanzoprazolem i rabeprazolem, w przeciwieństwie do leczonych pantoprazolem. Bhatt i wsp. [25] w pierwszym i do tej pory jedynym, randomizowanym badaniu - COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events*) nie stwierdzili wzrostu istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych klopidogrelem i ASA oraz omeprazolem w porównaniu z pacjentami leczonymi klopidogrelem i ASA. Autorzy ci wyniki swoich badań przedstawili jedynie w formie doniesienia wstępnego z powodu przedwczesnego zakończenia badania (bankructwo sponsora).

Zastosowanie IPP, prewencja powikłań

▪ Zalecenia Ekspertów Polskiej Grupy Roboczej

Biorąc pod uwagę konsensus amerykański i wyniki opublikowanych badań Polska Grupa Robocza powołana przez konsultantów krajowych w dziedzinie chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii przedstawiła zalecenia dotyczące zasad prewencji powikłań ze strony przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplatekowego, opublikowane w „Kardiologii Polskiej” w maju 2009 [6]. Eksperti Polskiej Grupy Roboczej przyjmują podobne stanowisko do konsensusu amerykańskiego odnośnie konieczności stosowania IPP u chorych leczonych ASA, w tym podwójnej terapii ASA i klopidogrelem. Jednocześnie podane są dodatkowe wskazania prewencyjnego zastosowania IPP w przypadkach czynników ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych nieujętych w konsensusie amerykańskim, takich jak: przewlekła choroba nerek, płeć żeńska, przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ponadto, co istotne, eksperci Polskiej Grupy Roboczej u chorych leczonych klopidogrelem zalecają stosowanie pantoprazolu i esomepra-

zolu, nie zalecają natomiast stosowania innych IPP, a zwłaszcza omeprazolu, z uwagi na ryzyko istotnych interakcji lekowych z klopidogrelem.

▪ Wyniki badań PRINCIPLE i TRITON

W kolejnych retrospektywnych ocenach klinicznych, opublikowanych we wrześniu 2009 r. O'Donoghue i wsp. [26] z Bostonu badali reaktywację płytek *in vitro*, jak również występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych stosujących leczenie ASA wraz z pochodnymi tienopirydyny i wszelkich IPP (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, rabeprazol) w badaniach - PRINCIPLE (*Prasugrel in Comparison with Clopidogrel for Platelets Activation and Aggregation*) i TRITON (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelets inhibition by Prasugrel*). W ocenie *in vitro* w dniu wykonania badania hamowanie agregacji płytek badano w czasie po podaniu leku: 30 min, w 2 godz., 6 godz. i 18-24 godz. u 4529 chorych, w porównaniu z pacjentami niestosującymi IPP. W grupie leczonej klopidogrelem w badaniu PRINCIPLE – u 44 chorych otrzymujących IPP, w porównaniu z chorymi, którzy nie przyjmowali IPP, stwierdzono znamienne zmniejszenie hamowania agregacji płytek krwi *in vitro* po 6 godz. od podania dawki nasycającej klopidogrelu – 300 mg (23,2% vs 35,2%, $p = 0,02$), a także po 15 dniach podawania klopidogrelu (29,4% vs 48,8%, $p = 0,06$). Mniejszego stopnia zahamowanie agregacji płytek stwierdzono po 6 godz. w badaniu PRINCIPLE – u 44 chorych w grupie leczonej prasugrelem i jednocześnie otrzymujących IPP (69% vs 76%). W grupie leczonej klopidogrelem w badaniu TRITON - u 38 chorych otrzymujących IPP, w porównaniu z chorymi, którzy nie przyjmowali IPP stwierdzono podobne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W całościowej analizie - *hazard ratio*, HR- 0,94, (11,8% vs 12,2%), a w poszczególnych danych tej oceny: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,2% vs 2,5%); zawału serca (9,5% vs 9,8%); zakrzepicy w stencie (2,4% vs 2,3%). Ponadto udokumentowano podobną liczbę poważnych incydentów krwawień z gopp w obu badanych grupach (2,4% vs 1,6).

▪ Wnioski

Analizując wpływ poszczególnych IPP, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego, podczas stosowania któregośkolwiek z IPP, w tym omeprazolu, u pacjentów przyjmujących

klopidogrel lub prasugrel, pomimo ich wpływu na zmniejszenie hamowania agregacji płytek *in vitro*. Autorzy sugerują, że być może efekt IPP wpływający na metabolizm klopidogrelu jest na tyle nieistotny, że generalnie nie ma wpływu na efekt kliniczny. W studium TRITON-38 porównywalne grupy pacjentów były starannie określone, analizowani chorzy byli młodszy i w mniejszym odsetku cierpieli z powodu chorób współistniejących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie, niewydolność serca, i niewydolność nerek. Porównanie odnosi się do wcześniej wspomnianych prac Juurlicha i wsp. i Ho i wsp. Jednak zachodzi też prawdopodobieństwo ograniczenia tzw. przedziału ufności (*compliance*), dotyczące ograniczenia stosowania leków przeciwplateletowych przez niektórych chorych otrzymujących IPP. Przedstawione wyniki badań O'Donoghue i wsp. [26] poddają w wątpliwość istnienie klinicznych interakcji u chorych leczonych klopidogrelem i IPP, nie zwalniają jednak od ostrożności.

Uwarunkowania genetyczne efektów terapeutycznych

Inni badacze w tym samym czasie zwracają uwagę na niezależne czynniki uwarunkowane genetycznie, powodujące słabszą odpowiedź przeciwplateletową pochodnych tienopirydyny poprzez polimorfizm izoenzymów wątrobowego cytochromu P450, a w szczególności CYP2C19. Mega i wsp. [14] wykazali, że wśród nosicieli zmutowanego allele CYP2C19 stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu było średnio o 32% mniejsze ($p < 0,001$) niż u osób, które nie były nosicielami tego allele. W podgrupie pacjentów w ocenie TRITON-38, u których wykonano badania genetyczne, stwierdzono, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca i udaru mózgu wśród nosicieli zmutowanego allele CYP2C19 było znamienne wyższe niż u pozostałych pacjentów (odpowiednio: 12,1% i 8,0%, HR -1,53; $p = 0,01$), a ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie (2,6% vs 0,8%, HR - 3,09; $p = 0,02$). Badania opublikowane przez Collet i wsp. [27] potwierdzają wykazany w badaniu TRITON-38 związek występowania zmutowanego allele CYP2C19 z gorszym rokowaniem w grupie 259 chorych po zawale serca leczonych klopidogrelem. Autorzy ci stwierdzili, że nosicielstwo zmutowanego allele było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu, zawału serca i koniecznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego

(HR - 5,38; $p < 0,0001$). W badanej grupie zakrzepica w stencie występowała kilkakrotnie częściej wśród nosicieli zmutowanego allele CYP2C19 niż u pozostałych chorych. Co więcej, Simon i wsp. [28] wykazali, że ryzyko wystąpienia zakrzepicy było związane z liczbą zmutowanych alleli. Przytoczone wyżej wyniki badań jednoznacznie dowodzą, że nosicielstwo zmutowanego allele CYP2C19 ogranicza skuteczność leczenia klopidogrelem - co warto jednak podkreślić, nie hamuje jej całkowicie. Zwiększenie dawki leku, przynajmniej w części przypadków, może poprawić wyniki leczenia pod warunkiem zidentyfikowania chorych podwyższonego ryzyka. Problem ograniczonej skuteczności leczenia klopidogrelem jest poważny z uwagi na częstość występowania zmutowanego allele CYP2C19. W analizie TRITON-38 nosicielami tego allele było aż 27% badanych osób [16]. Co istotne, zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych występuje u heterozygot zmutowanego allele CYP2C19. Chociaż znaczenie mają również czynniki rasowe, bowiem zaobserwowano 12-20% homozygot w populacji azjatyckiej, 2-7% w populacji afro-amerykańskiej, a jedynie 1-4% w populacji kaukaskiej, to populację heterozygot szacuje się na 16-37% w populacji kaukaskiej [29]. Wyniki badań autorów francuskich przedstawione przez Simona i wsp. [28] jednocześnie wskazują, że występowanie zmutowanych alleli CYP2C19, nie ma dodatkowego wpływu na kliniczny efekt stosowania IPP, w tym omeprazolu. Genetycznie uwarunkowaną oporność na klopidogrel należy brać pod uwagę u chorych z planowanym leczeniem, jak również w analizach klinicznych, celem określenia rzeczywistego ryzyka interakcji klopidogrelu i IPP.

Zalecenia i ostrzeżenia dotyczące wspólnego stosowania IPP i klopidogrelu

W listopadzie 2009 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) opublikowała nowe ostrzeżenie na temat możliwych działań niepożądanych pomiędzy klopidogrelem a inhibitorem pompy protonowej - omeprazolem [30]. Komunikat FDA podaje, że nowe informacje, na których opiera się ostrzeżenie, pochodzą z nowych badań przeprowadzonych przez sponsora, porównujących zawartość aktywnych metabolitów klopidogrelu we krwi oraz ich wpływ na płytki u osób stosujących klopidogrel z omeprazolem i u osób przyjmujących tylko klopi-

dogrel. U osób stosujących oba leki stwierdzono ok. 45% redukcję poziomu aktywnych metabolitów klopidogrelu i prawie 47% redukcję wpływu klopidogrelu na płytki, w porównaniu z pacjentami leczonymi samym klopidogrelem. Stwierdzono również, że esomeprazol, jako izomer omeprazolu o większej biodostępności, hamuje działanie enzymów CYP, dlatego nie powinno się go stosować w połączeniu z klopidogrelem. Ponadto wskazuje się, by chorzy stosujący klopidogrel i wymagający leków zmniejszających wydzielanie żołądkowe, stosowali leki blokujące receptory H₂, tj. ranitydynę, famotydynę i nizatydynę, które nie powinny wpływać na przeciwkrzepliwą funkcję klopidogrelu. Komunikat FDA zwraca również uwagę na możliwą interakcję w układzie CYP cytochromu 450 pomiędzy pochodnymi tienopirydyny oraz innymi lekami, jak: flukonazol, ketokonazol, fenytoina, felbamete (luminal), klarytromycyna. Należy szczególnie podkreślić, że podobna kompetycyjna zależność może zachodzić pomiędzy klopidogrelem a innymi lekami powszechnie stosowanymi w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krążenia, tj. atorwastatyną stosowaną w leczeniu i profilaktyce hipercholesterolemii [31] oraz lekami blokującymi kanał wapniowy, jak amlodypina czy nifedypina [32]. Fenytoina i felbamat są głównie metabolizowane przy udziale izoenzymu CYP2C19, natomiast ketokonazol, flukonazol, klarytromycyna, jak również atorwastatyna, amlodypina i nifedypina mają siniejsze powinowactwo do izoenzymu CYP3A4. Wymienione leki mogą powodować zmniejszenie aktywności przeciwplatek klopidogrelu.

Również ostatni komunikat europejskiego Komitetu Agencji ds. Produktów Leczniczych - Agency's Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) wydany w marcu 2010 r., ostrzega przed stosowaniem omeprazolu i esomeprazolu u pacjentów leczonych klopidogrelem. W kolejnej analizie klinicznej opublikowanej w 2010 r. Ray i wsp. [33] oceniali w populacji południowo-wschodniej USA, związek pomiędzy jednoczesnym stosowaniem klopidogrelu i IPP u 20 596 chorych (7593 z nich otrzymywało klopidogrel i IPP, wśród IPP - 62% pantoprazol i 9% omeprazol), w aspekcie ryzyka hospitalizacji z powodu krwawienia z gopp, jak również występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Hospitalizacja z powodu krwawienia z gopp była aż o 50% niższa wśród chorych stosujących IPP wraz z leczeniem przeciwplatekowym, w porównaniu z pacjentami nie-stosującymi IPP (HR- 0.50). Retrospektywną analizę

przeprowadzono u pacjentów otrzymujących klopidogrel w latach 1999-2005 hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub rewaskularyzacji tętnicy wieńcowej. Wyniki przedstawiono w oparciu o poważne incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, zgon z powodu zawału, udar mózgu i zgon z powodu powikłań krążeniowych). Wskaźnik zagrożenia towarzyszącego stosowaniu IPP i wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosił - HR - 0.99 dla wszystkich pacjentów i HR - 1.01 dla pacjentów z wszczepieniem stentu. Wyniki oceny Ray'a i wsp. przeprowadzone u znacznej populacji pacjentów wskazują, że nie należy jednoznacznie stwierdzać istnienia klinicznie istotnej interakcji pomiędzy klopidogrelem i IPP. Być może stosowanie pantoprazolu aż u 62% analizowanych pacjentów miało korzystne znaczenie w ocenie punktów końcowych, czego autorzy jednak jednoznacznie nie wskazują.

Mając świadomość, że wyniki ocen klinicznych nie są jednoznaczne, to zważywszy na wyniki badań farmakodynamicznych dotyczących interakcji IPP z klopidogrelem, badacz australijski Carroll [34] (w drugiej połowie 2009 r.) jednoznacznie postuluje stosowanie pantoprazolu jako jedynego IPP u chorych otrzymujących klopidogrel. Zalecenie to dotyczy nie tylko chorych leczonych klopidogrelem, u których istnieją wskazania do profilaktycznego stosowania IPP, ale również w przypadku wdrożenia terapii IPP, np. z powodu choroby refluksowej. Co więcej, Carroll postuluje zastąpienie pantoprazolem inne IPP stosowane u chorych (nie tylko omeprazol, lanzoprazol i rabeprazol, ale również esomeprazol), w przypadku jednoczesnego leczenia klopidogrelem. Nieco mniej restrykcyjne stanowisko zajmuje w tym samym czasie ekspert niemiecki Sibbing [35], który jednak wskazuje na pantoprazol jako lek potencjalnie najbezpieczniejszy u pacjentów leczonych pochodnymi tienopirydyny.

Wątpliwości odnośnie restrykcyjności zaleceń FDA pozostają jednak w ostatnim opracowaniu Lain i Hennekens [36] przedstawiającym dotychczasowe dane możliwych interakcji pomiędzy IPP i pochod-

nyimi tienopiryny. Biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania zarówno IPP (ok. 2 godzin), jak też klopidogrelu (śladowe stężenie we krwi w 4-6 godz. od podania), autorzy ci zalecają podanie klopidogrelu w godzinach wieczornych, przy porannym zastosowaniu IPP, co znacznie ograniczy możliwość interakcji metabolizmu obu leków. Jednocześnie autorzy ci zdecydowanie podkreślają konieczność stosowania IPP (nie wskazując konkretnego z tej grupy leków) u chorych z terapią przeciwplatekową, wskazując równocześnie możliwość zastosowania leków blokujących receptory H₂. Ostatnio pojawiły się jednak doniesienia sugerujące wpływ pantoprazolu na terapeutyczny efekt klopidogrelu. Stockl i wsp. [37] podają statystycznie znamienne wzrost ponownej hospitalizacji z powodu zawału serca (HR - 1.93, p = 0.03), jak również z ostrym zespołem wieńcowym ze wskazaniem do implantacji stentu (HR - 1.64, p = 0.05) u chorych stosujących IPP, w tej liczbie u 64% - pantoprazol, w porównaniu z chorymi leczonymi klopidogrelem bez IPP. Wyniki tych badań były przeprowadzone wśród populacji o większej liczbie pacjentów powyżej 60. roku życia i większej liczbie kobiet niż poprzednie analizy kliniczne i skłaniają do ostrożności oraz do rozważenia również innych mechanizmów możliwego wpływu pantoprazolu na funkcje klopidogrelu. Należy oczekiwać w tych tematach dalszych wyników właściwie zaplanowanych badań.

Warto podkreślić, że obecnie w Polsce należy się kierować zaleceniami ekspertów Polskiej Grupy Roboczej, preferujących u chorych leczonych klopidogrelem pantoprazol lub esomeprazol, niezalecających innych IPP, szczególnie omeprazolu.

Adres do korespondencji:

Antoni Stadnicki

Katedra Podstawowych Nauk Biomedycznych
Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec

E-mail: astadnic@wp.pl

Tel.: (+48 32) 368 26 03

Piśmiennictwo

1. Laine L, Ahnen D, Mc Clain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long - term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-68.
2. Yacyszyn BR, Thomson AB. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion* 2002;66:67-78.
3. Stadnicki A, Kowalska-Pawełek A. Wskazania i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów pompy protonowej. *Anest Ratow* 2009;3:67-72.
4. 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;118:1894-909.
5. Gruchała M, Rymkiewicz A. Interakcje lekowe pomiędzy klopidogrelem a inhibitorami pompy protonowej. *Świat Med Farm* 2009;4
6. 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 sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo - jelitowych przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplatetkowego. *Kardiologia Pol* 2009;67:536-8.
7. Plavix Product Information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020839s0381bl.pdf.
8. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-42.
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
10. The active investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
11. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:289-303.
12. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
13. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcer associated with continuous use of low dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465-73.
14. Taha A, McClockey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcer and oesophagitis for patients taking low dose aspirin (FAMOUS), a phase III, randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;374:119-25.
15. Beitelshes AL, McLeod HL. Clopidogrel pharmacogenetics. Promising steps towards patients care. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1681-3.
16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
17. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, 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;51:256-60.
18. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-84.
19. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilka B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148.e1-5.
20. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, 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, 1149 - 53.
21. Aubert RE, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: the clopidogrel Medco Outcomes Study. Abs. 3938. *Circulation* 2008;118:S_815.
22. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038-9.
23. 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.
24. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
25. Bhatt DL, Cryel B, Contant CF, et al. COGENT: a prospective, randomized, placebo controlled trial of omeprazole receiving aspirin and clopidogrel. *Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting, Sept. 2009, Abs.*
26. O'Donoghue LM, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without proton pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374:987-97.
27. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-317.
28. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N. Genetic determinants of response to clopidogrel and

- cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
29. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian, and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997;7:59-64.
 30. Food and Drug Administration. Public-Health Advisory: Updated safety information about a drug interaction between clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) and omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). online [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Public Health/ucm190825.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealth/ucm190825.htm).
 31. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P4503A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003;31:53-9.
 32. Sillier-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1557-63.
 33. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337-45.
 34. Carroll P. Does the clot thicken? *Austr J Pharm* 2009;90:24.
 35. Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 2009;374:952-4.
 36. Lain L, Hennekens H. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34- 41.
 37. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010;170:704-10.