



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Janusz Kochman
Kierownik Pracowni
Kardiologii
Inwazyjnej
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego

W bieżącym numerze działu postanowiliśmy kontynuować rozważania o lekach przeciwplatekcyjnych, koncentrując się tym razem na niezwykle ważnym problemie klinicznym, jaki stanowią interakcje kłopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej (IPP). Czytelników *Kardiologii po Dyplomie* nie muszę oczywiście przekonywać o zagrożeniach jakie niesie za sobą ewentualne osłabienie przeciwplatekowego działania pochodnych tienopirydyn z jednej strony, a z drugiej ryzyko związane z wystąpieniem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zwiększająca się ciągle liczba pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, powszechne stosowanie stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne oraz obowiązujące standardy terapii chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, przy jednoczesnej tendencji do wykonywania zabiegów angioplastyki u coraz starszych osób powoduje, że liczba chorych wymagających jednoczesnego przyjmowania IPP i leków przeciwplatekowych będzie coraz większa.

Zachęcając do przeczytania tego artykułu, chciałem jednocześnie gorąco polecić uważną analizę ważnego dokumentu, który ukazał się w jednym z ostatnich numerów *Kardiologii Polskiej*, w którym znajdziecie Państwo zalecenia dotyczące zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych w trakcie leczenia przeciwplatekowego.

Życzę przyjemnej lektury.

Janusz Kochman

Interakcje klopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej

Anna Ścibisz, Janusz Kochman, Marcin Michalak

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

lek. Anna Ścibisz
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
SP Centralny Szpital Kliniczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: anna.scibisz@gmail.com

Podwójne leczenie przeciwplatek jest obecnie standardem terapii pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, oraz poddawanych planowym przezskórnym interwencjom wieńcowym. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu zwiększa jednak ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Dzieje się tak, ponieważ zaburzeniu ulega mechanizm hemostaticznego działania płytek w obrębie błony śluzowej żołądka i jednocześnie dochodzi do zmniejszenia produkcji prostaglandyn [1]. W myśl zaleceń towarzystw amerykańskich, aby zapobiec krwawieniom z przewodu pokarmowego, do terapii należy dołączyć inhibitor pompy protonowej (IPP). Biorąc pod uwagę pojawiające się ostatnio coraz liczniejsze publikacje dotyczące interakcji tej grupy leków z klopidogrelem, wybór konkretnego preparatu spośród dostępnych IPP nie powinien być przypadkowy.

W pracy dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa na temat interakcji klopidogrelu oraz inhibitorów pompy protonowej wpisując się tym samym w jeden z gorących tematów współczesnej kardiologii.

Metabolizm klopidogrelu oraz inhibitorów pompy protonowej

Klopidogrel jest lekiem przeciwplatekowym z grupy tienopirydyn, selektywnie i nieodwracalnie hamującym agregację płytek zależną od adenylozynodwufosforanu (ADP). Ocenia się, że 85% podanej dawki klopidogrelu jest inaktywowane przez enzymy (esterazy) osocza, natomiast pozostałe 15% zostaje przekształcone w wątrobie do aktywnego metabolitu, który jest nieodwracalnym inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂. Transformacja ta przebiega dwustopniowo, przy udziale wielu izoenzymów

cytochromu P450, z których kluczową rolę odgrywają 2C19 oraz 3A4 [3,4]. W praktyce klinicznej podkreśla się coraz częściej znaczenie niepełnej odpowiedzi na klopidogrel (tzw. oporności), pomimo stosowania odpowiednich dawek. Szacuje się, że sytuacja taka może występować u 10-30% pacjentów [5,6]. Jednym z mechanizmów oporności jest polimorfizm genetyczny wspomnianych izoenzymów cytochromu P450. Chorzy, u których doszło do utraty funkcji genu kodującego izoformę 2C19, słabiej odpowiadają na lek [7,8]. Zmniejszenie skuteczności działania klopidogrelu może skutkować wystąpieniem poważnych implikacji klinicznych, takich jak np. zawał mięśnia sercowego czy też zakrzepica w stencie.

Stożenie zahamowania płytek po zastosowaniu klopidogrelu można zbadać, wykorzystując metody, takie jak agregometria optyczna czy testy opierające się na turbidymetrycznym systemie detekcji optycznej (verify now). Referencyjną metodą oceny aktywności płytek krwi jest badanie wskaźnika fosforylacji białka VASP (vasodilator-stimulated fosoprotein). Pomiar VASP dostarcza informacji o stanie aktywności płytek krwi zależnej bezpośrednio od receptora P2Y₁₂.

Inhibitory pompy protonowej hamują wydzielanie kwasu solnego. Podobnie jak klopidogrel, leki z tej grupy ulegają przekształceniu do aktywnego metabolitu. Proces ten zachodzi w komórkach okładzinowych żołądka. W ostatnich latach pojawiły się prace wskazujące, że niektóre inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol) hamujące izoenzym 2C19 cytochromu P450 (CYP2C19), mogą niekorzystnie wpływać na przeciwplatekowe działanie klopidogrelu. Inny przedstawiciel tej grupy leków, lansoprazol, jest metabolizowany częściowo przez CYP2C19, częściowo zaś przez inny izoenzym – CYP3A4. Pantoprazol, metabolizowany częściowo przez sulfotransferazę, wydaje się nie uczestniczyć w interakcjach z klopidogrelem [9].

Zalecenia ACCF/AHA/ACG

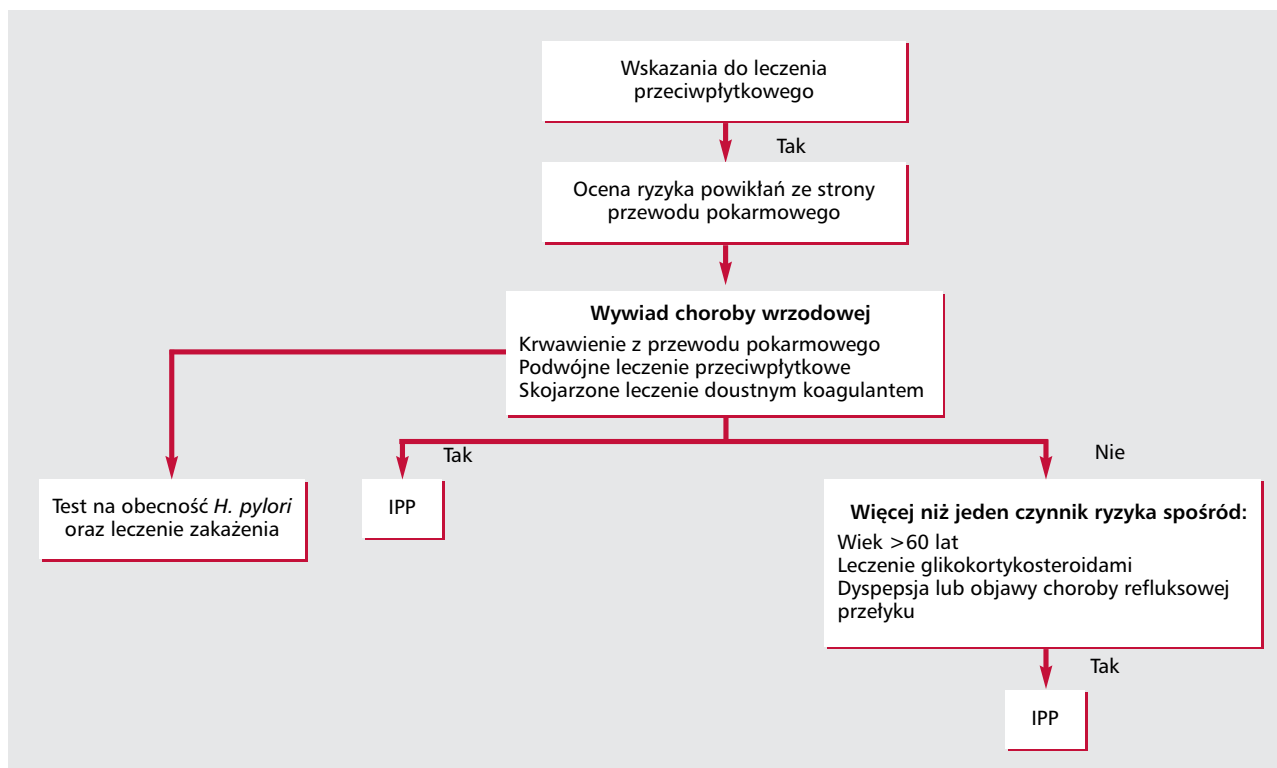
W opublikowanych w 2008 roku wspólnych zaleceniach amerykańskich towarzystw, kardiologicznych (American College of Cardiology Foundation, ACCF i American Heart Association, AHA) oraz gastroenterologicznego (American College of Gastroenterology, ACG) poruszono kwestię zmniejszania ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwplatekowe. W świetle tych wytycznych u każdego chorego ze wskazaniami do tej terapii należy ocenić ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego, a u osób z wywiadem choroby wrzodowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, otrzymujących leki przeciwplatekowe czy też doustne antykoagulanty należy wdrożyć leczenie inhibitorem pompy protonowej. Leki z tej grupy należy podawać również u osób z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka spośród następujących: wiek powyżej 60 lat, przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja. Schemat postępowania u tych pacjentów przedstawiono na rycinie 1 [2,3].

Przegląd badań dotyczących interakcji inhibitorów pompy protonowej oraz klopidogrelu

W badaniu OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) zaprojektowanym jako prospektywna podwójnie ślepa pró-

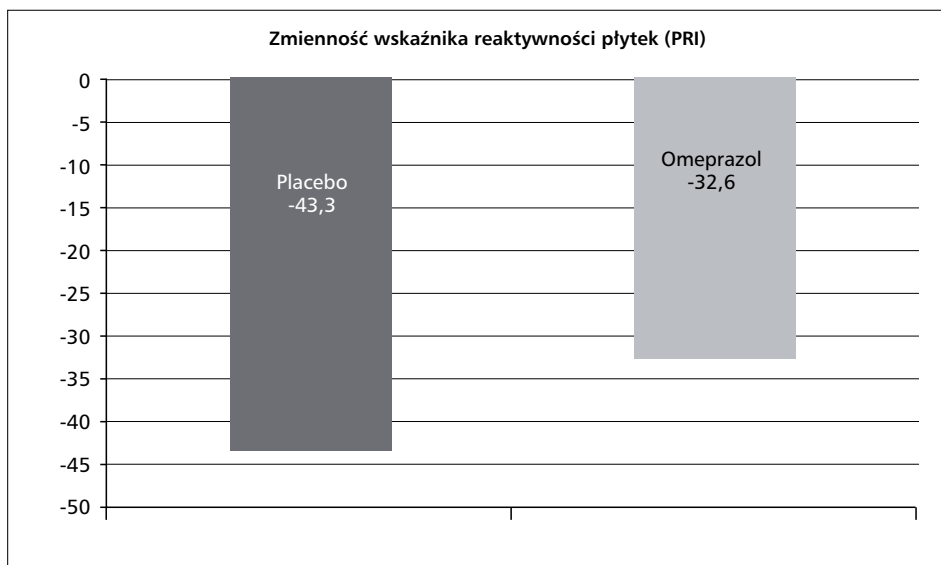
ba kliniczna oceniano wpływ omeprazolu na aktywność klopidogrelu. Do badania włączono 140 pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu, przyjmujących kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg na dobę oraz klopidogrel w dawce początkowej 300 mg, a następnie 75 mg na dobę. Obie grupy nie wykazywały istotnych różnic pod względem podstawowych danych klinicznych. Pacjenci randomizowani byli do grupy otrzymującej 20 mg omeprazolu lub placebo. Reaktywność płytek oceniana była dwukrotnie – pierwszego dnia, po podaniu 300 mg klopidogrelu oraz po 7 dniach leczenia metodą pomiaru VASP. Na podstawie wartości VASP określano stopień reaktywności płytek (platelet reactivation index, PRI) w stosunku do klopidogrelu. Im wskaźnik ten jest wyższy, tym częściej dochodzi do powikłań zakrzepowych. Definicję nieodpowiedniej odpowiedzi na klopidogrel badacze oparli na opublikowanej w 2003 r. pracy Barragana i wsp., według której $PRI > 50\%$ należy uznać za niewystarczającą odpowiedź na lek.

Wartości PRI w pierwszym dniu były podobne i wynosiły $83,2 \pm 5,6\%$ w grupie przyjmującej placebo oraz $83,9 \pm 4,6\%$ u pacjentów otrzymujących omeprazol. Po 7 dniach natomiast odpowiednio $39,8 \pm 15,4\%$ oraz $51,4 \pm 16,4\%$ ($p < 0,0001$). Średnia zmienność wartości PRI wynosiła dla grupy placebo $-43,3\%$ (odchylenie standardowe 15,9) oraz $-32,6\%$ (odchylenie standardowe 16,5) dla grupy przyjmującej omeprazol ($p < 0,0001$) (ryc. 2). U 16 pacjentów (26,7%) w grupie placebo stwierdzono gorszą odpowiedź na klopidogrel, u osób otrzymujących omeprazol zjawisko to



RYCINA 1

Schemat postępowania. 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 przeciwplatekowego. Zmodyfikowano na podstawie Imiela J, Opolski G, Rydzewska G i wsp. [2].



RYCINA 2

Zmienność wskaźnika reaktywności płytek w badaniu OCLA u chorych leczonych klopidogrelem i przyjmujących placebo lub omeprazol ($p < 0,0001$). Zmodyfikowano na podstawie Gillard M, Arnaud B, Cornily J i wsp. [10].

dotyczyło 39 (60,9%) z nich ($p < 0,0001$). Iloraz szans dla gorszej odpowiedzi na klopidogrel przy jednoczesnym stosowaniu omeprazolu wynosił 4,31 (95% PU 3-9,2). Autorzy wykazali zatem, że omeprazol istotnie zmniejsza działanie klopidogrelu na receptor P2Y₁₂. Należy podkreślić, że pacjenci nie mieli oznaczanej wyjściowej oporności na klopidogrel, nie wyodrębniono również spośród badanych osób, grupy z polimorfizmem 2C19, nie brano także pod uwagę wpływu innych leków metabolizowanych podobnie jak klopidogrel [10].

W pracy Siller-Matula i wsp. porównywano aktywność płytek (wykorzystując pomiar VASP oraz agregometrii) w trzech grupach pacjentów przyjmujących pantoprazol, esomeprazol oraz nieotrzymujących inhibitorów pompy protonowej. Do badania włączono 30 pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej, przyjmujących klopidogrel w dawce początkowej 600 mg, a następnie 75 mg na dobę oraz 100 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę. Wykazano, że wskaźnik reaktywności płytek był podobny u pacjentów nieprzyjmujących IPP (średnio 49%) oraz otrzymujących takie leczenie (średnio 51%). Nie zauważono różnic pomiędzy wartościami PRI w grupach pacjentów otrzymujących pantoprazol (PRI średnio 50%) i esomeprazol (średnio 54%) [9].

Podobne dane pochodzą z przeprowadzonej ostatnio, retrospektywnej obserwacji dużej grupy pacjentów po przeżytym zawałe mięśnia sercowego. Spośród całej populacji ($n = 13\ 636$), blisko 30% leczonych było pierwotną angioplastyką wieńcową. Inhibitor pompy protonowej w ciągu 30 dni od momentu wypisania ze szpitala przepisano u 19,7% ($n = 2682$) chorych, w ciągu 90 dni natomiast IPP zaczęło stosować łącznie 31% ($n = 4221$) pacjentów. Spośród całej grupy 782 osoby przeżyły ponownie zawał mięśnia sercowego. Analiza dotycząca rodzaju stosowanego IPP wykazała, że wśród leczonych IPP innymi niż pantoprazol ryzyko kolejnego zawału mięśnia sercowego było wyższe o około 40%. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli [11].

Ho i wsp. przeanalizowali dane 8205 pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego przyjmujących klopidogrel. Spośród nich 63,9% ($n = 5244$) miało dodatkowo przepisany inhibitor pompy protonowej. Zgon lub ponowna hospitalizacja z powodu kolejnego zawału mięśnia sercowego miała miejsce u 20,8% ($n = 615$) pacjentów przyjmujących sam klopidogrel oraz u 29,8% ($n = 1561$) osób otrzymujących klopidogrel w połączeniu z IPP. Łączne stosowanie IPP oraz klopidogrelu wiązało się z 25% zwiększeniem ryzyka zgonu lub hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego niż w grupie przyjmującej wyłącznie lek przeciwplatek [12].

Sibbing i wsp. oceniali aktywność płytek w grupie 1000 chorych po przebytej angioplastyce tętnic wieńcowych otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową. Spośród nich 268 przyjmowało ponadto IPP: 162 – pantoprazol, 64 – omeprazol, natomiast 42 – esomeprazol. Aktywność płytek badano za pomocą agregometrii impendancyjnej. Agregacja płytek okazała się istotnie wyższa w grupie pacjentów otrzymujących omeprazol w porównaniu do osób nieprzyjmujących żadnego IPP. Aktywność płytek w grupie leczonych pantoprazolem oraz esomeprazolem była podobna i co ciekawe zbliżona do wartości uzyskanych u osób nieotrzymujących IPP. Wyniki te wskazują, że jedynie omeprazol zmniejszał działanie klopidogrelu oceniane pomiarem funkcji płytek [13].

Najnowsze doniesienia wskazują także na mniejszą skuteczność działania klopidogrelu u chorych na cukrzycę typu 2 otrzymujących inhibitory pompy protonowej. Na konferencji American Diabetes Association przedstawiono retrospektywne badanie obejmujące grupę 4005 chorych na cukrzycę, którzy byli poddani przezskórnym interwencjom wieńcowym i otrzymywali klopidogrel. Spośród nich 1767 przyjmowało równocześnie IPP. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy (ponowna hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, udar mózgu lub TIA, PCI/CABG oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oceniany był w 12-miesięcznej obser-

TABELA Wyniki analizy dotyczącej stosowania IPP u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego

	Liczba badanych <i>n</i>	Grupa kontrolna <i>n</i>	Iloraz szans (95% PU)
Ponowny zawał serca <90 dni			
U pacjentów przyjmujących IPP w czasie wystąpienia zawału	194/734	424/2057	1,27 (1,03-1,57)
U pacjentów przyjmujących IPP 31-90 dni przed wystąpieniem zawału	63/734	195/2057	0,86 (0,63-1,19)
U pacjentów przyjmujących IPP > 90 dni przed wystąpieniem zawału	17/734	68/2057	0,81 (0,46-1,41)
Zgon <90 dni	71/323	188/916	0,82 (0,57-1,18)
Rodzaj IPP			
Pantoprazol	46/734	125/2057	1,02 (0,7-1,47)
Inny	148/734	299/2057	1,40 (1,10-1,71)
Antagoniści receptora histaminowego H2	37/734	106/2057	0,94 (0,63-1,40)
Pacjenci bez wywiadu niewydolności serca	134/525	319/1638	1,33 (1,02-1,72)
Ponowny zawał serca <roku	240/982	497/2626	1,23 (1,01-1,49)
Zgon <roku	116/531	269/1407	0,89 (0,67-1,18)

Zmodyfikowano na podstawie Juurlink DN, Gomes T, Ko DT i wsp. [11].

wacji. Wystąpił on u 19,7% pacjentów z grupy otrzymujących wyłącznie kłopidogrel oraz u 26,7% chorych otrzymujących lek przeciwplateletowy w połączeniu z IPP ($p < 0,0001$). Należy podkreślić, że grupa otrzymująca IPP była nieco starsza i miała więcej chorób towarzyszących [14].

Dyskusyjne wyniki obecnych badań i najbliższa przyszłość

Pomimo iż interakcje kłopidogrelu z inhibitorami pompy protonowej nadal są przedmiotem licznych prac naukowych, nadal brakuje perspektywnych badań z randomizacją. Należy również zwrócić uwagę, że gorsze wyniki u osób przyjmujących inhibitory pompy protonowej mogą być pochodną zwiększonego ryzyka związanego z wyższą średnią wieku, czy częstszym współwystępowaniem chorób towarzyszących.

W styczniu 2009 roku ogłoszono, że z uwagi na doniesienia o niekorzystnej interakcji omeprazolu, nie rozpoczęcie się badanie COSENT-1, w którym badany miał być preparat zawierający 75 mg kłopidogrelu oraz 20 mg omeprazolu, przeznaczony dla osób ze wskazaniami do leczenia IPP, przyjmującym jednocześnie lek przeciwplateletowy. Być może jednak już niedługo poznamy nowe fakty. Na najbliższym kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego mają zostać ogłoszone wyniki dwóch dużych badań: OASIS 7/CURRENT (Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention/Clonidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events) oraz PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patients Outcomes), w których oceniano wyniki terapii przeciwplateletowej i ewentualnych interakcji z inhibitorami pompy protonowej.

Podsumowanie

Przytoczone prace wskazują, że problem interakcji leków przeciwplateletowych, zwłaszcza kłopidogrelu, z inhibitorami

mi pompy protonowej wymaga ciągle wielu badań. W odpowiedzi na tocząca się dyskusję EMEA (European Medicines Agency) opublikowała pod koniec maja bieżącego roku oświadczenie, w którym zaleca ograniczenie przepisywania inhibitorów pompy protonowej pacjentom otrzymującym jednocześnie kłopidogrel do niezbędnego minimum [15].

Jak zatem mamy leczyć w naszym kraju pacjentów mających wskazania do terapii zarówno inhibitorami pompy protonowej, jak i kłopidogrelem? Autorzy tego artykułu wyrażają przekonanie, że najlepszą wskazówką jest cytowany powyżej konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach: chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii. Wynika z niego, że u pacjentów leczonych kłopidogrelem powinno się stosować inhibitory pompy protonowej nie wykazujące interakcji ze wspomnianym lekiem, a więc pantoprazol oraz esomeprazol. Nie zalecane jest natomiast stosowanie omeprazolu. Należy jednak zawsze dołączyć rozważać potrzebę włączenia terapii IPP.

Piśmiennictwo:

1. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, 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: 166-181.
2. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, 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. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 1502-1517.
3. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G, et al.: 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. *Kardiologia Pol* 2009, 67: 536-538.
4. Lau WC, Gurbel PA: The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009, 180 (7): 699-700.

5. Muller I, Besta F, Schultz Ch, et al.: Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003, 89: 783-787.
6. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45: 1157-1164.
7. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al.: Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 81: 735-741.
8. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al.: Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003, 107: 2908-2913.
9. Siller-Matula JM, Spiel AO, et al.: Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009, 157: 148-152.
10. Gillard M, Arnaud B, Cornily J, 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: 256-260.
11. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al.: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009, 180: 713-718.
12. Ho PM, Maddox TM, Wang L: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009, 301 (9): 937-944.
13. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al.: Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009, 101: 714-719.
14. Stanek EJ, Aubert RE, Rolf P, et al.: Proton pump inhibitors diminish effectiveness of clopidogrel after coronary stenting in patients with diabetes. American Diabetes Association 2009 Scientific Sessions, June 8, 2009, New Orleans, LA. Abstract 1034-P.
15. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. www.theheart.org