

Stanowisko ekspertów w sprawie jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i pochodnych tienopirydyny



lek. Emilia Zaborowska
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej,
Instytut Kardiologii, Warszawa

Opracowano na podstawie:

Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:2051-2066.

Wobec postulowanych interakcji inhibitorów pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitor*) z pochodnymi tienopirydyny zmniejszającymi ich działanie antyagregacyjne i możliwego wpływu na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych eksperci ACCF/ACG/AHA w oparciu o dotychczasowe wyniki badań opracowali aktualizację konsensusu dotyczącego terapii skojarzonej.

Pochodne tienopirydyny nie powodują powstawania owrzodzeń i nadżerek błony śluzowej przewodu pokarmowego, ale działając antyagregacyjnie, mogą wywoływać krwawienia z miejsc istniejących już uszkodzeń. Najsilniejszym czynnikiem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego podczas leczenia antyagregacyjnego są powikłania choroby wrzodowej w wywiadzie (np. przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego), jak również za-

awansowany wiek, jednoczesne leczenie doustnymi antykoagulantami, steroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz zakażenie *Helicobacter pylori*.

Stosowanie PPI, jak również antagonistów receptora histaminowego H₂ (H₂RA – *H2 receptor antagonist*), poprzez zmniejszenie wytwarzania kwasu solnego, redukuje ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nie przeprowadzono dotychczas badań z randomizacją porównujących skuteczność PPI i H₂RA, ale na podstawie badań obserwacyjnych u pacjentów z chorobą wieńcową leczonych antyagregacyjnie sugeruje się silniejsze działanie protekcyjne PPI. Redukcja antyagregacyjnego działania pochodnych tienopirydyny w wyniku jednoczesnego stosowania PPI wiązana jest z kompetycyjnym blokowaniem przez nie cytochromu P450 2C19 (CYP2C19), istotnego dla metabolizmu kłopidogrelu. Brana jest również pod uwagę rola polimorfizmu genetycznego: istnienie alleli genu CYP2C19, których produkty mają mniejszy potencjał metaboliczny, co wiąże się z powstawaniem zredukowanej ilości aktywnych form kłopidogrelu.

Słabsze zahamowanie agregacji płytek krwi u leczonych kłopidogrelem i PPI potwierdzono w badaniach klinicznych z randomizacją. W badaniu obejmującym 124 pacjentów po przeszłonnych interwencjach wieńcowych (PCI – *percutaneous coronary intervention*), leczonych kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem, stopień zahamowania agregacji płytek krwi u osób przydzielonych losowo do jednoczesnego 7-dniowego leczenia omeprazolem był istotnie mniejszy niż w grupie placebo. W kolejnym badaniu wśród 104 pacjentów po PCI wykazano istotną redukcję antyagregacyjnego działania kłopidogrelu w grupie chorych leczonych jednocześnie omeprazolem w porównaniu do leczonych pantoprazolem. W badaniu PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation – Thrombolysis in Myocardial Infarction), obejmującym pacjentów poddanych PCI, w grupie leczonej kłopidogrelem stosowanie PPI wiązało się z redukcją działania antyagregacyjnego, a w grupie leczonej prazugrelem zaznaczał się trend w tym kierunku.

Wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczną interpretację klinicznych konsekwencji redukcji działania antyagregacyjnego kłopidogrelu pod wpływem PPI. W jedynym badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, obejmującym 3761 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lub po PCI leczonych kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem oraz omeprazolem v. placebo, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania złożonego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego, udar, CABG, PCI, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych). Należy uwzględnić fakt, że badanie wstrzymano przed ukończeniem rekrutacji oraz że liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach była niska (55 v. 54).

W ocenie retrospektywnej populacji badań z randomizacją, w badaniu obejmującym 13 608 pacjentów po PCI przydzielonych losowo do grupy otrzymującej kłopidogrel lub prazugrel, zastosowanie IPP nie wpłynęło na częstość złożonego punktu końcowego, który obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, za-

wał mięśnia sercowego lub udar; nie stwierdzono również istotnych różnic, uwzględniając rodzaj stosowanego PPI (omeprazol, lansoprazol, ezomeprazol i pantoprazol). W badaniu CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) stosowanie PPI związane było ze zwiększoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od terapii klopidogrelem. Badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne *in vitro* sugerują, że wszystkie PPI blokują CYP2C19, choć w różnym stopniu. W analizie dwóch badań z klopidogrelem i prazugrelem częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu nie różniła się istotnie przy zastosowaniu różnych PPI. W badaniu kliniczno-kontrolnym wśród pacjentów otrzymujących klopidogrel po zawałe mięśnia sercowego stwierdzono, że pantoprazol zwiększa ryzyko rehospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego lub PCI w porównaniu z pozostałymi PPI. W retrospektywnej analizie obejmującej 20 596 pacjentów nie wykazano wpływu żadnego z PPI (ezomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów przyjmujących jednocześnie klopidogrel. Dotychczas nie przeprowadzono badań prospektywnych bezpośrednio porównujących częstość zdarzeń przy zastosowaniu różnych PPI u pacjentów leczonych klopidogrelem. Uwzględniając krótki czas półtrwania klopidogrelu i PPI, zaleca się przerwę, najlepiej 12-godzinną, między podawaniem obu leków.

Komentarz:



prof. dr hab. med. Janina Stępińska
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej,
Instytut Kardiologii, Warszawa

Postęp w leczeniu wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania rozmaitych działań niepożądanych. Dotyczy to wielu dziedzin medycyny, ale w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych jest widoczne szczególnie wyraźnie. Dołączanie kolejnych leków antyagregacyjnych powoduje redukcję dużych zdarzeń sercowych, ale odbywa się kosztem wzrostu powikłań krwotocznych.

Wszyscy pacjenci po ostrym zespole wieńcowym, niezależnie od tego czy są leczeni inwazyjnie czy zachowawczo, powinni przez 12 miesięcy otrzymywać dwa leki antyagregacyjne. Pacjenci z migotaniem przedsionków leczeni są przez pewien czas (możliwie najkrótszy) trzema lekami: dwoma antyagregacyjnymi i doustnym antykoagulantem. Leczenie antyagregacyjne prowadzi do redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów, zawałów mięśnia sercowego i zakrzepicy w stencie. Doustny antykoagulant zmniejsza zagrożenie udarem mózgu u chorych z migotaniem przedsionków.

Najczęstszym działaniem niepożądanym takiej terapii są krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. Powikłania krwotoczne istotnie pogarszają rokowanie chorych, niekiedy zmuszają do przerwania leczenia antyagregacyjnego, co dodatkowo zwiększa ryzyko kolejnego zawału mięśnia sercowego czy zakrzepicy w stencie.

W celu zmniejszenia ryzyka powikłań krwotocznych eksperci amerykańskich towarzystw naukowych: American Heart Association, American College of Cardiology i American College of Gastroenterology, opublikowali w 2008 r. zalecenia postępowania u pacjentów leczonych antyagregacyjnie.¹ Podobne stanowisko przedstawili polscy eksperci powołani przez konsultantów krajowych w dziedzinie chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w 2009 r.² W nowym, opublikowanym w 2010 r. konsensusie amerykańskich towarzystw naukowych podtrzymano poprzednią definicję grup wysokiego ryzyka krwawień. Najbardziej zagrożeni są pacjenci z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie lub z innymi powikłaniami choroby wrzodowej. Czynniki ryzyka są: zaawansowany wiek, jednoczesne leczenie doustnymi antykoagulantami, steroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz zakażenie *Helicobacter pylori*. Poprzedni konsensus koncentrował się na zalecaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitors*) przez cały czas terapii skojarzonej kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem oraz na zalecaniu ezomeprazolu lub pantoprazolu, a niestosowaniu innych PPI, zwłaszcza omeprazolu. W nowym konsensusie omówiono wyniki badań obserwacyjnych oraz pojedynczych badań z randomizacją. Podobnie jak w innych dziedzinach zaleca się wyważenie potencjalnych korzyści i zagrożeń wynikających ze stosowania PPI. Głównym zagrożeniem jest osłabienie działania antyagregacyjnego klopidogrelu.^{3,4} Inhibitory pompy protonowej powodują obniżenie aktywności klopidogrelu poprzez działanie konkurencyjne w stosunku do cytochromu P450 i jego izoenzymów.⁵ Ostatnio pojawiły się nowe pochodne tienopirydyny: prazugrel i niezarejestrowany jeszcze w Stanach Zjednoczonych tykagrelor. Prazugrel, podobnie jak klopidogrel, jest prolekiem wymagającym biotransformacji do formy aktywnej przez enzymy cytochromu P450: CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19. Ogłoszone przez O'Donoghue na ostatnim kongresie European Society of Cardiology wyniki badania TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic outcomes by Optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) pokazały, że interakcje klopidogrelu i prazugrelu z PPI nie są istotne pod względem klinicznym. Natomiast tykagrelor, doustny, odwracalny inhibitor receptora P2Y₁₂, nie jest prolekiem i jego metabolizm nie jest uzależniony od polimorfizmu izoenzymów CYP.

Aktualny konsensus to kolejny dokument, który każe lekarzom wyważyć potencjalne korzyści i ryzyko wynikające z dołączenia następnego leku. Pacjenci po ostrym zespole wieńcowym leczeni dwoma lekami antyagregacyjnymi, z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie, są idealnymi kandydatami do leczenia PPI. Osoby bez czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego odniosą korzyści z podwójnej terapii antyagregacyjnej bez jednoczesnego stosowania PPI. W sytuacjach pośrednich trzeba starać się wyważyć ryzyko i korzyści. Leki z grupy antagonistów receptora histaminowego H₂ (H₂RA) są skuteczniejsze niż placebo, ale słabiej niż PPI zapobiegają krwawieniom z przewodu pokarmowego u leczonych lekami antyagregacyjnymi. Być może będą lekami z wyboru u pacjentów z mniejszym ryzykiem po-

wikłań krwotocznych. W porównaniu do placebo zmniejszają ryzyko rozwoju choroby wrzodowej u leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub lekami antyagregacyjnymi.⁶

Nowy konsensus jest dowodem na to, jak mało wiadomo zarówno na temat wskazań do stosowania PPI i H2RA, jak i wyboru leków z każdej z tych grup. Niewiele jest badań z randomizacją, a ich wyniki są często rozbieżne. Jeśli do tego dodać wiele niewiadomych na temat zmiennej odpowiedzi na leczenie klopidogrelem, wypracowanie zaleceń jest trudne. A w międzyczasie pojawiają się nowe leki: prazugrel, skuteczniejszy zwłaszcza w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem ST u chorych z cukrzycą i po zakrzepicy w stencie, też będzie wymagał wypracowania postępowania zmniejszającego ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Nie ma wątpliwości, że jest to stanowisko przejściowe, opracowane w oczekiwaniu na nowe badania kliniczne z randomizacją. Badania z udziałem dużych populacji powinny odpowiedzieć na pytania dotyczące interakcji pomiędzy tienopirydynami a PPI lub H2RA i ich wpływu na duże zdarzenia sercowo-naczyniowe. Powinny również uwzględnić zmienną odpowiedź na leczenie klopidogrelem oraz polimorfizmy genów ważnych dla metabolizmu wszystkich omawianych leków.

Piśmiennictwo:

1. 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;52:1502-17.
2. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G i wsp. 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 przeciwplytkowego. *Kard Pol* 2009;67;5.
3. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010;170:704-10.
4. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337-45.
5. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:699-700.
6. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:119-25.