



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Tomasz Wocial¹, Jarosław Reguła^{1, 2}¹Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Najczęściej zadawane pytania dotyczące leczenia inhibitorami pompy protonowej

Frequently asked questions concerning proton pump inhibitor therapy

STRESZCZENIE

W artykule omówiono odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania dotyczące leczenia inhibitorami pompy protonowej (PPI), posługując się przykładami z codziennej praktyki. **Rozpoczynanie leczenia choroby refluksowej przełyku od ponadstandardowej dawki PPI poprawia jego skuteczność u chorych, którzy nie byli wcześniej badani endoskopowo. Ponadstandardowa dawka jest szczególnie uzasadniona u osób aktywnych zawodowo, ale także u chorych powyżej 65. roku życia ze względu na większe ryzyko w tej grupie wiekowej ciężkich postaci nadżerkowego zapalenia przełyku o przebiegu skąpoobjawowym.** W leczeniu przewlekłym należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę PPI, z wyjątkiem powikłań ze strony przełyku (przełyk Barretta, zwężenie przełyku) i chorób przebiegających z hipersekrecją kwasu solnego w żołądku, w których niezbędna jest dawka ponadstandardowa. Szybki nawrót objawów dyspeptycznych po odstawieniu PPI może utrudniać zakończenie leczenia. Często jest on wynikiem hipersekrekcji kwasu solnego „z odbicia” w następstwie hipergastrynemii i hiperplazji komórek ECL (*enterochromaffin-like*) w żołądku. Inhibitory pompy protonowej są po-

wszechnie zalecane u chorych leczonych klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym (aspiryną) w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Ochronne działanie PPI nie budzi wątpliwości, natomiast sugerowane wcześniej niekorzystne interakcje z klopidogrelem do tej pory nie zostały udowodnione. Do osłabienia siły działania klopidogrelu może dochodzić u chorych z polimorfizmem cytochromów CYP2C19 w wątrobie. Inhibitory pompy protonowej zmniejszają nie tylko częstość powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób po zawale serca leczonych małymi dawkami aspiryny, ale także ryzyko wystąpienia kolejnego zawału, ponieważ poprawiają tolerancję leczenia aspiryną. Profilaktyczne stosowanie PPI jest u tych chorych efektywne kosztowo. Nie ma konieczności modyfikacji dawki PPI jedynie ze względu na wiek lub wartość indeksu masy ciała pacjenta, pod warunkiem, że nie stwierdza się cech niewydolności wątroby.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 4, 137–145

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, choroba refluksowa przełyku, klopidogrel, kwas acetylosalicylowy (aspiryna), dyspepsja, hipersekrecja kwasu solnego „z odbicia”

ABSTRACT

The article discusses several questions that commonly occur in clinical practice during proton pump inhibitor (PPI) therapy. Higher doses of PPI increase the efficacy of short-term empiric treatment in patient with gastroesophageal reflux disease without prior endoscopy. They are especially required in actively working people and patients over 65 year-old, because ageing is associated with more severe patterns of reflux esophagitis that may go without the hallmark accompanying symptoms. In the mainte-

nance treatment PPI should be given in the lowest effective dose, except in subjects with esophageal complications (Barrett's esophagus, esophageal stricture) and pathological secretory conditions, in whom higher doses are still required. Rapid occurrence of dyspeptic symptoms after withdrawal of PPI explains why some patients become chronic PPI users. This phenomenon is attributable to rebound gastric acid hypersecretion in consequence of increased plasma gastrin level and significant

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Wocial
Klinika Gastroenterologii,
Centrum Onkologii
— Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
tel.: (22) 546 23 28,
faks: (22) 546 30 35
e-mail: wocialt@op.pl

ECL-cell hyperplasia in the stomach. Proton pump inhibitor are frequently recommended for patients receiving clopidogrel and acetylosalicylic acid (aspirin) to minimize the risk of gastro-intestinal bleeding. Proton pump inhibitor offer a clear gastrointestinal protection, and concerns over clinically relevant PPI interactions with clopidogrel have not been proven. Such interactions cannot be excluded in patients with CYP2C19 loss-of-function polymorphisms. Proton pump inhibitor co-therapy has the potential to impact not only gastrointestinal, but also cardiovascular outcomes in patient after myocardial infarction using low-dose aspirin. Proton pump

inhibitor may reduce aspirin-related dyspepsia, enhancing aspirin adherence and long-term therapy is likely to be cost-effective. There are no data to support PPI dosing adjustment on the basis of age or body-mass index in subjects with normal hepatic function.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 4, 137–145

Key words: proton pump inhibitors, gastro-esophageal reflux disease, clopidogrel, acetylosalicylic acid (aspirin), dyspepsia, rebound gastric acid hypersecretion

PRZYPADK 1:

- 35-letni przedstawiciel handlowy.
- Miewa zgagę i zarzucanie 2–3 razy w tygodniu.
- Nasilenie objawów pogarsza jego zdolność do pracy.
- Omeprazol 40 mg powoduje szybkie ustąpienie zgagi.
- Nie może odstawić inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*) z powodu szybkiego nawrotu objawów.

Pytania:

- Dlaczego rozpoczęto leczenie od ponadstandardowej dawki PPI?
- Kiedy większa dawka PPI jest uzasadniona?
- Czy pacjent musi stosować PPI do końca życia?
- Czy powinien stopniowo odstawiać PPI?

Po latach zbierania doświadczeń dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PPI widoczne są dwie pozornie przeciwstawne tendencje w leczeniu choroby refluksowej przełyku — z jednej strony rozpoczynanie leczenia od większej dawki niż ta, **która jest uznana za standardową (20 mg omeprazolu, 30 mg lansoprazolu, 40 mg pantoprazolu, 40 mg esomeprazolu)**, a z drugiej strony kontynuacja leczenia jak najmniejszą dawką podtrzymującą. Celem takiej strategii jest uzyskanie pełnej remisji objawów refluksowych u jak największej liczby chorych, a następnie jej podtrzymanie przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Uzasadnieniem dla zwiększenia wyjściowej dawki PPI są obserwacje, że leki te są mniej skuteczne w leczeniu empirycznym niż wcześniej zakładano. Okazuje się, że u 10–40% chorych objawy refluksowe utrzymują się mimo sto-

sowania standardowej dawki PPI, a tylko 58% chorych wykazuje wysoki poziom satysfakcji z takiego leczenia [1]. **Rozpoczęcie leczenia od podwojonej dawki standardowej PPI zwiększa szansę ustąpienia objawów refluksowych aż o 22–26%, a odsetek wygojenia zmian nadżerkowych w przełyku wzrasta o około 6% [2].** Takie postępowanie jest szczególnie uzasadnione u osób, które przed rozpoczęciem leczenia nie były badane endoskopowo i ma charakter leczenia według zasady „wszystko albo nic”. Zakłada ona, że każdy chory ma objawy wymagające silniejszego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku lub zaawansowane nadżerkowe zapalenie przełyku (tzn. stopień C lub D wg klasyfikacji Los Angeles). Już wcześniej sugerowano, żeby w tym drugim przypadku leczenie rozpoczynać zawsze od większej dawki PPI, ze względu na wysoki odsetek niepowodzeń po użyciu dawki standardowej [3]. Głównym celem leczenia według zasady „wszystko albo nic” jest eliminacja objawów refluksowych w takim stopniu, jak to jest tylko możliwe. Niewystarczający efekt leczenia empirycznego powoduje niepewność co do źródła pochodzenia objawów i pogarsza przez to nie tylko fizyczne, ale także psychiczne samopoczucie chorych [4]. Pogorszenie jakości życia ma szczególne znaczenie u osób aktywnych zawodowo, ponieważ wpływa niekorzystnie na wykonywanie przez nich codziennych czynności zawodowych i zwiększa absencję chorobową w pracy. W typowych przypadkach choroby refluksowej dalsze zwiększanie dawki PPI na zasadzie empirycznej zwykle nie jest uzasadnione, chyba że podejrzewa się tak zwany kwaśny refluks resztkowy [5]. Natomiast po uzyskaniu remisji objawów, w leczeniu podtrzymującym powinna być stosowana najmniejsza skuteczna dawka PPI. U chorych

z objawami pozaprzełykowymi lub powikłaniami choroby refluksowej (przełyk Barretta, zwężenie przełyku) większa dawka PPI jest uzasadniona także w długotrwałym leczeniu, ponieważ w tych przypadkach jego efekt końcowy w dużym stopniu zależy od utrzymania odpowiedniego pH w żołądku. Efekt leczenia jest tym lepszy, im dłużej w ciągu doby pH utrzymuje się powyżej 4. Specjalny model farmakokinetyczny, integrujący wszystkie uzyskane do tej pory wyniki badań dotyczące wpływu PPI na wartość pH w żołądku, pozwolił na stwierdzenie, że leki z tej grupy znacznie różnią się między sobą, a ich dawka niezbędna do wywołania tego samego efektu u osób z chorobą refluksową jest 2-krotnie większa niż u zdrowych osób [6]. Ponadstandardowe dawki PPI są uzasadnione również w leczeniu przewlekłym chorób przebiegających z hipersekrecją kwasu solnego w żołądku, takich jak zespół Zollinger-Ellisona, zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (zespół MEN-1 [*multiple endocrine neoplasia type 1*]) lub mastocytoza układowa [7]. W tych przypadkach w celu ustąpienia zgagi, biegunki lub bólu w nadbrzuchu konieczne jest dobranie takiej dawki PPI, która powoduje achlorhydrię w żołądku (np. 2 x 40 mg omeprazolu).

W części przypadków choroby refluksowej nie jest możliwe odstawienie PPI z powodu szybkiego nawrotu objawów. Pojawia się wtedy uzasadnione pytanie, czy chory musi stosować PPI do końca życia. Nowe spojrzenie na to zagadnienie jest możliwe po uwzględnieniu wyników badań, które ukazały się w ostatnim czasie. Okazuje się, że szybki nawrót objawów refluksowych lub dyspeptycznych po odstawieniu PPI nie musi zależeć od przebiegu choroby podstawowej, ale może być wynikiem nadmiernego wydzielania kwasu solnego „z odbicia”. W dobrze zaplanowanym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną oceniono występowanie tych objawów u 120 zdrowych ochotników w ciągu 4 tygodni po zakończeniu 8-tygodniowego leczenia esomeprazolem w dawce 40 mg/dobę. Po odstawieniu PPI częstość zgagi, zarzucania i objawów dyspeptycznych była znamienne większa niż w grupie kontrolnej przyjmującej placebo, choć obserwowano jedynie niewielkie różnice w ich nasileniu [8]. Drugie badanie z randomizacją dotyczyło 48 zdrowych ochotników bez infekcji *H. pylori*, leczonych pantoprazolem 40 mg/dobę przez 4 tygodnie. W pierwszym tygodniu po odstawieniu PPI średnie nasilenie objawów

dyspeptycznych oceniane w 12-punktowej skali Glasgow wynosiło 5,7 pkt., podczas gdy u osób przyjmujących placebo tylko 0,7 pkt. W drugim tygodniu po zakończeniu leczenia wskaźniki nasilenia objawów dyspeptycznych były już zbliżone do siebie w obu badanych grupach i wynosiły odpowiednio 1,75 i 0 pkt. [9]. U osób leczonych PPI stwierdzono korelację między nasileniem objawów dyspeptycznych i stężeniem gastryny we krwi, co potwierdza związek tych objawów z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego „z odbicia”. Co więcej, u tych osób stwierdzono podwyższone stężenie chromograniny-A w surowicy krwi, która jest uznawana za wykładnik hiperplazji komórek ECL (*enterochromaffin-like*) w żołądku. Komórki ECL, wydzielające histaminę, są jednym z elementów odpowiedzialnych za hipersekrecję kwasu solnego po odstawieniu PPI. Podwyższone stężenia gastryny i chromograniny-A we krwi ulegały normalizacji w ciągu 6 tygodni od zakończenia leczenia. Największe nasilenie objawów dyspeptycznych w 5. i 6. dniu po odstawieniu PPI wynikało zapewne z ich mechanizmu działania. Leki z tej grupy hamują pompy protonowe w sposób nieodwracalny i potrzeba kilku dni, aby nowe pompy mogły być zsyntetyzowane.

Z przytoczonych badań wynika, że zakończenie krótkotrwałego leczenia PPI powoduje jedynie przejściowe nasilenie objawów wynikających z hipersekrekcji kwasu solnego w żołądku. Istnieją jednak wcześniejsze doniesienia, że u osób leczonych długotrwałe nadmierne wydzielanie kwasu może utrzymywać się znacznie dłużej, nawet do kilku lub kilkunastu tygodni [9]. Większe kłopoty z odstawieniem PPI mają osoby z wysokim stężeniem gastryny we krwi oznaczanym na czczo, które jest proporcjonalne do dawki tych leków [10]. Ochronne działanie pod tym względem wykazuje natomiast infekcja *H. pylori* w żołądku. Poza bezpośrednim oddziaływaniem bakterii na komórki okładzinowe dochodzi w tych przypadkach do zahamowania wydzielania kwasu solnego przez interleukinę 1, która jest uwalniana w przebiegu procesu zapalnego w błonie śluzowej towarzyszącego zwykle infekcji *H. pylori*. W celu złagodzenia objawów wynikających z hipersekrekcji kwasu solnego w żołądku, niektórzy zalecają stosowanie PPI według zmodyfikowanej metody „na żądanie” polegającej na stopniowym wydłużaniu odstępów między kolejnymi dawkami leków, aż do ich całkowitego odstawienia [11].

Odpowiedzi na pytania:

- **Ponadstandardowa dawka PPI poprawia skuteczność leczenia choroby refluksowej i przywraca odpowiednią jakość życia u osób aktywnych zawodowo.**
- **Ponadstandardowa dawka jest szczególnie uzasadniona u chorych, którzy nie byli wcześniej badani endoskopowo.**
- **Nawrót objawów po odstawieniu PPI uzasadnia stosowanie leczenia podtrzymującego.**
- **Stopniowe wydłużanie odstępów między dawkami PPI może ułatwić przerwanie leczenia, jeżeli powodem nawrotu objawów jest przejściowa hipersekrekcja kwasu solnego w żołądku.**

PRZYPADEK 2:

- 71-letni emerytowany urzędnik.
- Ma nadwagę (BMI [*body mass index*] = 27,3 kg/m²).
- Miewa zgagę 1–2 razy w tygodniu.
- Nigdy nie miał gastroskopii.
- Lekarz rodzinny zalecił 40 mg omeprazolu przed śniadaniem.

Pytania:

- Czy taka dawka PPI jest uzasadniona?
- Czy należy zredukować dawkę PPI ze względu na wiek?
- Czy nadwaga uzasadnia stosowanie większej dawki PPI?

Drugi przypadek został wybrany w celu omówienia wątpliwości dotyczących leczenia choroby refluksowej przełyku u osób w starszym wieku. Obawy dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania PPI u osób powyżej 65. roku życia wydają się teoretycznie uzasadnione, ponieważ w tej grupie wiekowej zwykle dochodzi do osłabienia procesów metabolicznych oraz stwierdza się choroby współistniejące, przez co potencjalnie wzrasta ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. Do tej pory nie zebrano jednak wystarczających dowodów, które uzasadniałyby konieczność redukcji dawki PPI ze względu na wiek chorego, oczywiście pod warunkiem zachowania prawidłowej wydolności wątroby. Wyniki badań dotyczących farmakokinetyki omeprazolu i lanzoprazolu wykazały co prawda wzrost ich biodostępności oraz osłabienie klirensu u osób powyżej 80. roku życia, jednak nie uzasadniły konieczności modyfikacji ich dawki [12, 13]. Nie wykazano również istotnych róż-

nic w metabolizmie esomeprazolu u osób w młodym, średnim i podeszłym wieku [14]. Warto jednak pamiętać, że podobnie jak w młodszych grupach wiekowych, wysokość skutecznej dawki PPI u starszych osób może zależeć od wariantu polimorfizmu genetycznego cytochromów CYP2C19 w wątrobie [15].

U starszych osób obawy mogą dotyczyć ryzyka interakcji PPI z innymi lekami, ponieważ w tej grupie wiekowej z powodu współistnienia ze sobą różnych chorób często dochodzi do polipragmatyzacji. Doniesienia na ten temat, które napływają do Instytutu Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych, są jednak uspokajające. Wynika z nich, że interakcje te występują bardzo rzadko (mniej niż jeden przypadek na milion przepisanych opakowań PPI) i dotyczą przede wszystkim warfaryny, diazepamu i fenytoiny [16]. Wykazano, że omeprazol poprzez hamujący wpływ na metabolizm prawoskrętnego izomeru optycznego warfaryny, może zwiększać jej stężenie we krwi o 12%. Z tego powodu, w wybranych przypadkach po rozpoczęciu leczenia omeprazolem należy kontrolować wskaźnik INR (*international normalized ratio*) lub oznaczać stężenie warfaryny we krwi.

Do tej pory jedynym środowiskowym czynnikiem ryzyka o udowodnionym wpływie na częstość występowania choroby refluksowej przełyku jest BMI. Niekorzystny wpływ nadwagi i otyłości wynika nie tylko ze zwiększenia ciśnienia wewnątrz jamy brzusznej, ale również z aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej, prowadzącej do produkcji cytokin o działaniu prozapalnym [17]. Istnieje kilka powodów, dla których należy przypuszczać, że nadwaga może powodować konieczność modyfikacji dawki PPI. Pacjenci z nadwagą lub otyłością mają zwykle bardziej nasilone objawy refluksowe, objętość dystrybucji leków w ustroju jest u nich większa niż u osób bez nadwagi, a ponadto częściej niż inni są narażeni na rozwój stłuszczeniowej choroby wątroby. Do tej pory nie wykazano jednak istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych PPI u osób z nadwagą ani różnic w ich skuteczności klinicznej w porównaniu ze szczupłymi osobami, które uzasadniałyby stosowanie większej dawki tych leków [18].

W omawianym przypadku nie ma zatem konieczności redukcji dawki PPI ze względu na wiek pacjenta ani jej zwiększenia z powodu nadwagi. Należy jednak odpowiedzieć na pytanie, czy zalecona ponadstandardowa dawka PPI (40 mg omeprazolu) jest uzasad-

niona przez specyfikę choroby refluksowej u osób w starszym wieku.

Dotychczas wykazano, że wraz z wiekiem ulegają upośledzeniu fizjologiczne i anatomiczne mechanizmy antyrefluksowe. Częściej niż u osób młodych dochodzi do skrócenia wewnątrzbrzusznego odcinka dolnego zwieracza przełyku, dysfunkcji odnóg przepony i powstania przepukliny rozworu przełykowego. Czynniki te zaburzają integralność łąca żołądkowo-przełykowego, mimo że spoczynkowe ciśnienie w dolnym zwieraczu przełyku zwykle nie jest obniżone [19]. Współistniejące choroby układu krążenia, cukrzyca, a także profilaktyczne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) dodatkowo nasilają zaburzenia motoryki przełyku i zwiększają ryzyko rozwoju jego zapalenia. Wszystkie te zjawiska powodują, że choroba refluksowa przełyku ma pewne cechy charakterystyczne u osób w tym wieku. **Przegląd dotychczasowych doniesień opartych na badaniach pH-metrycznych potwierdza wcześniejsze obserwacje, że u osób starszych stwierdza się większe narażenie przełyku na kwas solny niż w młodszych grupach wiekowych.** Konsekwencją tego zjawiska jest większa częstość zaawansowanych postaci refluksowego zapalenia przełyku [20]. W jednym z badań, które dotyczyło 12 tysięcy osób, ciężkie zapalenie przełyku (tzn. stopień C lub D wg klasyfikacji Los Angeles) stwierdzono aż u 35% chorych powyżej 70. roku życia, czyli o 10% więcej niż u osób w wieku od 30 do 40 lat. Natomiast zgaga o szczególnie dużym nasileniu występowała w obu badanych grupach w odwrotnych proporcjach, czyli odpowiednio u 30 i 47% osób. **Z obserwacji tych wynika, że u części chorych w podeszłym wieku ciężkie zapalenie przełyku może przebiegać skąpoobjawowo, prawdopodobnie z powodu osłabienia intensywności odczuwania bodźców bólowych pochodzących z przełyku** [20]. Ze względu na wymienione okoliczności, u starszych osób częściej powinno być wykonywane badanie endoskopowe przełyku niż w młodszych grupach wiekowych. Jeżeli nie było wcześniej gastroskopii, w leczeniu empirycznym warto rozważyć zastosowanie ponadstandardowej dawki PPI, nawet wtedy, gdy objawy refluksowe są umiarkowanie nasilone.

Odpowiedzi na pytania:

- **Ponadstandardowa dawka PPI jest uzasadniona u starszych osób, u których przed leczeniem nie było oceny endoskopowej przełyku.**

- **U osób z zachowaną wydolnością wątroby nie ma potrzeby redukcji dawki PPI ze względu na wiek.**
- **Nadwaga nie uzasadnia stosowania większej dawki PPI.**

PRZYPADEK 3:

- 62-letni prawnik.
- Od lat leczony PPI z powodu choroby refluksowej przełyku.
- Od niedawna ma 2 stenty z powodu niestabilnej choroby wieńcowej.
- Profilaktycznie przyjmuje aspirynę i kłopidogrel.
- Kardiolog zamienił omeprazol 40 mg/dobę na pantoprazol 40 mg/dobę.

Pytania:

- Czy należało zamienić PPI?
- Czy są różnice w skuteczności między PPI?
- Czy pacjent może być leczony PPI?
- Czy pacjent w ogóle wymaga leczenia PPI?

Przedstawiony przypadek stanowi typowy przykład postępowania po rozpoznaniu ostrego zespołu wieńcowego, które poza działaniem zabiegowym obejmuje stosowanie leków przeciwplatek. U osób przyjmujących zarówno kłopidogrel, jak i aspirynę, zalecane jest profilaktyczne stosowanie jednego z PPI w celu zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W ostatnich latach pojawiły się jednak doniesienia wskazujące, że PPI osłabiają przeciwplatekowe działanie kłopidogrelu, wchodząc z nim w interakcje na wspólnych szlakach metabolizmu w wątrobie. Jednym z pierwszych sygnałów na ten temat było badanie opublikowane w piśmie JAMA w 2009 roku, którego wynik wykazał, że ryzyko hospitalizacji z powodu nawrotu ostrego zespołu wieńcowego i/lub śmiertelność wzrasta z 20,8% u chorych leczonych kłopidogrelem do 29,8% u osób stosujących równocześnie PPI [21]. W dwóch kolejnych badaniach klinicznych opublikowanych w tym samym roku oraz w jednej pracy doświadczalnej *in vitro* sugerowano ponadto, że pantoprazol wchodzi w niekorzystne interakcje z kłopidogrelem w mniejszym stopniu niż omeprazol, esomeprazol i pozostałe leki z tej grupy, co oznacza, że może być stosowany bezpiecznie ze względu na odmienny metabolizm w wątrobie [22–24]. W świetle tych ustaleń zamiana omeprazolu na pantoprazol w omawianym przypadku dokonana przez kardiologa mogła być uzasadnio-

na. W następnych latach okazało się jednak, że wyniki badań dotyczące tego zagadnienia są niejednorodne, a analiza wcześniej wykonanych prac wskazała na ich poważne błędy metodologiczne. Pośrednie dowody, które sugerują istnienie interakcji między PPI i klopidogrelem, pochodzą z 4 badań obserwacyjnych o charakterze retrospektywnym, dotyczących 11 tysięcy chorych. Dla odmiany, 6 innych badań retrospektywnych przeprowadzonych łącznie u 18 tysięcy chorych, nie potwierdza istnienia tych interakcji [25]. Stan równowagi między tymi sprzecznymi doniesieniami zmienił się po opublikowaniu w 2010 roku wyników pierwszej, i jak dotąd jedynej, analizy prospektywnej z randomizacją i grupą kontrolną [26]. W wieloośrodkowym badaniu pod nazwą *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events* (COGENT) wzięło udział 3873 chorych po przebyciu ostrego zespole wieńcowym lub po założeniu stentów do tętnic wieńcowych, którzy stosowali klopidogrel (75 mg) i aspirynę (75–325 mg). Badaną grupę stanowili chorzy przyjmujący profilaktycznie omeprazol w dawce 20 mg/dobę, natomiast grupę kontrolną chorzy poddawani jedynie podwójnej terapii przeciwplatekowej. W czasie obserwacji trwającej średnio 4 miesiące, która docelowo miała trwać znacznie dłużej, w obu badanych grupach były podobne krzywe przeżycia uwzględniające częstość zawałów serca, incydentów sercowo-naczyniowych oraz skuteczność rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. **Oznaczało to, że omeprazol, wbrew wcześniejszym doniesieniom, nie osłabia przeciwplatekowego działania klopidogrelu. Wykazano również, że u chorych przyjmujących profilaktycznie omeprazol, stwierdza się mniejszą liczbę powikłań krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego.** Niestety, ważne wnioski wynikające z badania COGENT zostały znacznie osłabione z powodu konieczności jego przerwania przed osiągnięciem zamierzonej liczby 5000 tysięcy chorych i przed planowanym rocznym terminem ukończenia obserwacji. Nieoczekiwanym powodem zakończenia badania było bankructwo jego sponsora. **Należy jednak uznać, że wcześniejsza obawa przed istnieniem omawianych interakcji została znacznie osłabiona i na obecnym etapie wiedzy nie ma powodów do unikania omeprazolu ze względu na jego odmienny wpływ na działanie leków przeciwplatekowych.** Zatem w przedstawionym przypadku zamiana omeprazolu na pantoprazol nie była konieczna.

Klopidogrel jest prolekiem o strukturze tienopirydyny, który jest metabolizowany do aktywnego metabolitu za pomocą układu cytochromów P450 w wątrobie, a szczególnie jednej z jego izoform, CYP2C19. Metabolit ten nieodwracalnie hamuje receptor ADP P2Y₁₂ w płytkach krążących we krwi, dzięki czemu klopidogrel zapobiega ich agregacji. Cytochrom CYP2C19 jest również głównym enzymem metabolizującym PPI, dlatego leki z tej grupy mogą kompetycyjnie zmniejszać konwersję klopidogrelu do jego aktywnego metabolitu. Najsilniejszym inhibitorem CYP2C19 jest lanzoprazol; pantoprazol wykazuje znacznie słabsze działanie hamujące od omeprazolu, podobnie jak esomeprazol, który, będąc izomerem optycznym omeprazolu, jest metabolizowany w 1/3 przez izoformę CYP3A4. Mimo uspakajających doniesień wynikających z badania COGENT nie jest do końca pewne, dlaczego obserwacje pochodzące z badań laboratoryjnych *in vitro* nie przekładają się bezpośrednio na interakcje między PPI i klopidogrelem w praktyce klinicznej. Warto pamiętać, że inną przyczyną osłabienia siły działania klopidogrelu może być genetyczny polimorfizm cytochromu CYP2C19. W naszej strefie geograficznej polimorfizm ten dotyczy 3–30% populacji, a za 90% przypadków słabego metabolizmu leków w wątrobie odpowiedzialne są allele CYP2C19*2 [27].

Wszystko wskazuje na to, że zamieszanie powstałe wokół wzajemnych interakcji między PPI i lekami przeciwplatekowymi doprowadziło w ostatnim czasie do zbyt pochopnych wniosków i przedwczesnych restrykcji dotyczących stosowania omeprazolu u chorych leczonych klopidogrelem i aspiryną. W oczekiwaniu na wyniki kolejnych prospektywnych badań z randomizacją i grupą kontrolną porównujących między sobą wszystkie dostępne PPI (w tym rozpoczętego wcześniej badania *Statins and Proton-Pump Inhibitors on Clopidogrel Antiplatelet Effects* [SPICE]), decyzję o wyborze PPI u osób leczonych klopidogrelem należy poprzedzić indywidualną oceną ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Rezygnacja z ochronnego stosowania PPI z powodu obaw dotyczących powikłań ze strony układu krążenia na obecnym etapie wiedzy nie jest uzasadniona. Nie można natomiast wykluczyć wystąpienia pewnych interakcji u chorych z tym wariantem polimorfizmu cytochromów P450, który prowadzi do osłabienia metabolizmu leków w wątrobie. Z drugiej strony warto pa-

miętać, że szeroka gama dostępnych na rynku PPI pozwala lekarzom różnych specjalności na indywidualny wybór preparatu, który uwzględnia istniejące do tej pory wątpliwości, mimo że preferowanie któregokolwiek z nich nie wydaje się uzasadnione.

Odpowiedzi na pytania:

- **Zamiana omeprazolu na pantoprazol nie była uzasadniona.**
- **Skuteczność różnych PPI jest podobna, jeżeli są stosowane w porównywalnych dawkach.**
- **Nie ma przeciwwskazań do stosowania PPI u osób leczonych klopidogrelem i aspiryną.**
- **W tych przypadkach PPI są wskazane, ponieważ zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego.**

PRZYPADK 4:

- 55-letni mechanik samochodowy.
- Od czasu zawału serca stosuje dojelitową aspirynę (75 mg dziennie).
- Często miewa dyskomfort w nadbrzuszu i nudności.
- Dyspepsja ustępuje po leczeniu omeprazolem, ale skuteczniejsza jest dawka 40 mg na dobę.

Pytania:

- Czy pacjent powinien odstawić aspirynę?
- Czy powinien stosować PPI?
- Czy PPI osłabiają skuteczność aspiryny?
- Czy PPI poprawiają profilaktyczny efekt aspiryny?

Wytyczne dotyczące wtórnej profilaktyki chorób układu krążenia zalecają długotrwałe stosowanie małych dawek aspiryny (< 325 mg/d.) u osób po zawale serca. Jednak duża grupa chorych, oceniana w niektórych badaniach obserwacyjnych nawet na 30%, przyjmuje aspirynę niekonsekwentnie, narażając się na ryzyko kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych. Niedawno wykazano, że nawet krótkotrwałe (7–10 dni) odstawienie aspiryny z powodu krwawienia z wrzodu trawiennego zwiększa śmiertelność w tej grupie chorych [28]. Niestety, większość osób, które odstawia aspirynę, robi to bez porozumienia z lekarzem i podjęcia innych środków zapobiegawczych [29]. Dotychczasowe próby wyjaśnienia słabej akceptacji leczenia aspiryną wykazały, że najważniejszą przyczyną tego zjawiska jest występowanie objawów dyspeptycznych po aspirynie.

Dlatego zapobieganie i leczenie dyspepsji poprzez równoczesne stosowanie PPI ma na celu poprawę sytuacji, mimo że takie postępowanie ma swoje zalety i wady.

Niekorzystne działanie aspiryny wynika z jej bezpośredniego działania uszkodzającego w stosunku do błony śluzowej żołądka oraz zahamowania syntezy prostaglandyn, które prowadzi do zmniejszenia produkcji śluzu, wydzielania dwuwęglanów, zmniejszenia przepływu krwi i pogorszenia mechanizmów regeneracyjnych w błonie śluzowej. W ten sposób nawet małe dawki aspiryny zwiększają ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Metaanaliza 22 badań przeprowadzonych z randomizacją i grupą kontrolną, dotyczących łącznie 57 000 osób, wykazała, że małe dawki aspiryny zwiększają 2-krotnie ryzyko poważnego krwawienia w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (ryzyko względne [RR, *risk ratio*] = 2,07, 95% CI [*confidence interval*]: 1,61–2,66) [30]. Nie miało przy tym większego znaczenia, czy chorzy stosowali mniejsze (75–162 mg) czy większe dawki aspiryny (162–325 mg/d.), ponieważ w obu porównywanych grupach ryzyko krwawienia wzrastało w podobnym stopniu.

Zasady postępowania profilaktycznego, które ma osłabić toksyczny wpływ aspiryny na przewód pokarmowy u osób po zawale serca, zależą od występowania innych czynników ryzyka. Należą do nich: wiek powyżej 65 lat, poważne choroby współistniejące, choroba wrzodowa lub krwawienie z wrzodu w wywiadach, równoczesne leczenie wysokimi dawkami lub więcej niż jednym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, steroidami kory nadnerczy, klopidogrelem lub antagonistami witaminy K. U osób z wymienionymi czynnikami ryzyka należy zalecać długotrwałe, profilaktyczne stosowanie PPI od początku planowanego leczenia aspiryną [31]. Natomiast u osób poniżej 65. roku życia, z małym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, sygnałem do zastosowania PPI powinno być dopiero wystąpienie objawów dyspeptycznych. U tych osób, podobnie jak w przedstawionym przypadku, skuteczna dawka PPI i długość okresu leczenia powinny być określone empirycznie. Zawsze należy dążyć do określenia najmniejszej skutecznej dawki tych leków, można także brać pod uwagę okresowe ich odstawienie. Zastosowanie dojelitowej postaci aspiryny może poprawić tolerancję leczenia, ale zwykle nie oznacza zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego [32].

Do tej pory zbadano wpływ PPI na ustępowanie objawów dyspeptycznych i ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego głównie u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, znacznie mniej danych dotyczy natomiast leczenia dyspepsji i korzyści wynikających ze stosowania PPI u osób przyjmujących profilaktycznie aspirynę. Źródłem nowych informacji na ten temat jest opublikowana niedawno praca z użyciem modelu matematycznego, której celem była ocena wpływu PPI nie tylko na powikłania ze strony przewodu pokarmowego wynikające ze stosowania aspiryny, ale także na korzyści dotyczące układu krążenia u chorych po zawałe serca [33]. Ocenie poddano częstość krwawienia z przewodu pokarmowego, częstość występowania ponownych zawałów oraz długoterminową efektywność kosztową leczenia PPI. Ostatecznie wykazano, że w porównaniu z osobami przyjmującymi aspirynę, równoczesne stosowanie PPI zmniejsza częstość krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu życia osób leczonych z 7,2 do 3,4%. Mimo że PPI eliminują objawy dyspeptyczne tylko u połowy chorych, a ich pozytywny wpływ na kontynuację leczenia aspiryną jest mniejszy niż oczekiwano, to jednak wyraźnie przyczyniają się do zmniejszenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Okazuje się, że większa konsekwencja w stosowaniu aspiryny u osób leczonych PPI zmniejsza częstość kolejnych zawałów serca o 26 przypadków na 10 tysięcy chorych. Ponadto równoczesne stosowanie aspiryny i PPI wydłuża życie tych chorych, co jest wynikiem zmniejszenia ogólnej śmiertelności spowodowanej chorobami układu krążenia. Podwójna terapia profilaktyczna jest opłacal-

na z punktu widzenia analizy efektywności kosztowej, ale pod warunkiem, że stosowane są generyczne preparaty PPI.

Pozytywny wpływ PPI na częstość zawałów serca u osób stosujących na co dzień małe dawki aspiryny wymaga jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach, tym bardziej że między aspiryną i PPI mogą występować także niekorzystne interakcje. Nie mają one jednak związku z metabolizmem leków w wątrobie, tak jak w przypadku kłopidogrelu, ale dotyczą innych parametrów farmakologicznych. W trakcie stosowania PPI może dochodzić do osłabienia siły działania przeciwplatekowego aspiryny w wyniku zaburzeń jej wchłaniania i biodostępności. Aspiryna jest wchłaniana poprzez dyfuzję w postaci rozpuszczalnej w tłuszczach, a wzrost pH w żołądku pod wpływem PPI może ten proces istotnie zaburzać. Dotychczasowe badania oceniające wpływ PPI na przeciwplatekowe działanie aspiryny były niejednorodne, a ich wyniki wykazywały błędy metodologiczne. W pracy opartej na największym dotychczasowym materiale, który obejmował 418 chorych ze stabilną chorobą wieńcową, w testach laboratoryjnych wykazano osłabienie przeciwplatekowego działania aspiryny w trakcie leczenia PPI [34].

Odpowiedzi na pytania:

- **Pacjent nie powinien odstawić aspiryny.**
- **Powinien nadal stosować PPI w dawce, która zapewnia kontrolę objawów.**
- **Nie jest pewne, czy PPI osłabiają przeciwplatekowe działanie aspiryny.**
- **PPI zwiększają profilaktyczny efekt aspiryny, poprawiając jej tolerancję.**

Piśmiennictwo

1. Crawley J.A., Schmitt C.M. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the Patients Unmet Needs Study. *J. Clin. Outcomes Manag.* 2000; 7: 29–34.
2. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295–309.
3. Moss S.F., Armstrong D., Arnold R. i wsp. GERD 2003 — a consensus on the way ahead. *Digestion* 2003; 67: 111–117.
4. Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 618–627.
5. Charbel S., Khandwala F., Vaezi M.F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 283–289.
6. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors - comparison of effects on intragastric pH. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 19–31.
7. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.
8. Reimer C., Sondergaard B., Hilsted L. i wsp. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80–87.
9. Niklasson A., Lindstroem L., Simren M. i wsp. Dyspeptic symptom development after discontinuation of proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1531–1537.
10. Bjornsson E., Abrahamsson H., Simren M. i wsp. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term

- therapy: a double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 945–54.
11. Metz D.C., Inadomi J.M., Howden C.W. i wsp. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 642–653.
 12. Landahl S., Andersson T., Larsson M. i wsp. Pharmacokinetic study of omeprazole in elderly healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 23: 469–476.
 13. Flouvat B., Delhotal-Landes B., Cournot A. i wsp. Single and multiple dose pharmacokinetics of lansoprazole in elderly subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 36: 467–469.
 14. Hasselgren G., Hassan-Alin M., Andersson T. i wsp. Pharmacokinetics study of esomeprazole in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 145–150.
 15. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors - comparison of effects on intragastric pH. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65: 19–31.
 16. Labenz J., Petersen K.U., Rosch W. i wsp. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 1015–1019.
 17. Edelstein Z.R., Farrow D.C., Bronner M.P. i wsp. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133: 403–411.
 18. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. i wsp. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2340–2348.
 19. Becher A., Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 442–454.
 20. Johnson D.A., Fennerty M.B. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660–664.
 21. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. i wsp. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937–944.
 22. Cuisset T., Frere C., Quilici J. i wsp. 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: 1149–1153.
 23. Neubauer H., Engelhardt A., Kruger J.C. i wsp. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel: a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 56: 91–97.
 24. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. i wsp. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713–718.
 25. Disney B.R., Watson R.D.S., Blann G.Y.H. i wsp. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel — evidence for and against a clinically-important interaction. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 758–767.
 26. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 363: 1909–1917.
 27. Hulot J.S., Bura A., Villard E. i wsp. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–2247.
 28. Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y. i wsp. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 1–9.
 29. Melloni C., Alexander K.P., Ou F.S., i wsp. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 175–181.
 30. Mc Quaid K.R., Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2006; 119: 624–638.
 31. Arora G., Singh G., Triadafilopoulos G. Special report. Proton pump inhibitors for gastroduodenal damage related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin: twelve important questions for clinical practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 725–735.
 32. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
 33. Saini S.D., Fendrick A.M., Scheiman J.M. Cost-effectiveness analysis: cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 243–251.
 34. Wurtz M., Grove E.L., Kristensen S.D. i wsp. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010; 96: 368–371.