



Witold Bartnik

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Czy łączenie klopidogrelu z inhibitorem pompy protonowej jest niebezpieczne?

Is concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors dangerous?

STRESZCZENIE

Ostre zespoły wieńcowe, zawał serca i stan po wszczepieniu stentu wieńcowego są ustalonymi wskazaniami do terapii przeciwplateletowej. Zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i klopidogrel zwiększają ryzyko powikłań gastroenterologicznych, zwłaszcza krwawienia do przewodu pokarmowego. Ryzyko tych powikłań zmniejszają inhibitory pompy protonowej (IPP). Jednak łączenie klopidogrelu z IPP jest przedmiotem kontrowersji. Z wcześniejszych badań retrospektywnych i obserwacyjnych wynikało, że taka terapia zwiększa ryzyko poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, takich jak zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, nagła śmierć sercowa czy udar niedokrwieny mózgu. Tych niepożąda-

nych zdarzeń nie potwierdziły wyniki jedyne opublikowanego dotychczas badania z randomizacją, które wykazały tylko korzystny wpływ omeprazolu na powikłania gastroenterologiczne, w szczególności na częstość krwawień do przewodu pokarmowego. Dalsze badania doprowadzą zapewne do ustalenia klarownych wskazań do łączenia IPP z klopidogrelem i innymi tienopirydynami u chorych z miażdżycowym uszkodzeniem serca i naczyń krwionośnych. Obecnie przy rozważaniu wskazań do takiego leczenia należy oprzeć się na indywidualnej ocenie ryzyka powikłań kardiologicznych i gastroenterologicznych.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 3, 95–98

Słowa kluczowe: ostre zespoły wieńcowe, zawał serca, leczenie przeciwplatetowe, klopidogrel, inhibitory pompy protonowej

ABSTRACT

Acute coronary syndrome, myocardial infarction and coronary stenting are established indications for antiplatelet therapy. Acetylsalicylic acid and clopidogrel both increase the risks of gastroenterological complications, particularly the rate of gastrointestinal bleeding. These risks can be lowered by proton pump inhibitors (PPI). However, the concurrent use of clopidogrel and PPI has been the subject of controversy. Earlier retrospective and observational studies showed that adding PPI to clopidogrel was associated with an increased risk of serious cardiovascular complications, such as fatal or nonfatal myocardial infarction, sudden cardiac death or

ischemic cerebral stroke. This risk was not confirmed by the single, randomized study published so far, which demonstrated only beneficial effect of omeprazole on the rate of gastrointestinal complications. Further studies of high standard are necessary to rectify the indications for concomitant treatment with thienopyridines and PPI of patients with coronary atherosclerotic disease. At present, we should rely on individual assessment of cardiovascular and gastrointestinal risks associated with such a treatment.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 3, 95–98

Key words: acute coronary syndromes, myocardial infarction, antiplatelet therapy, clopidogrel, proton pump inhibitors

Adres do korespondencji:

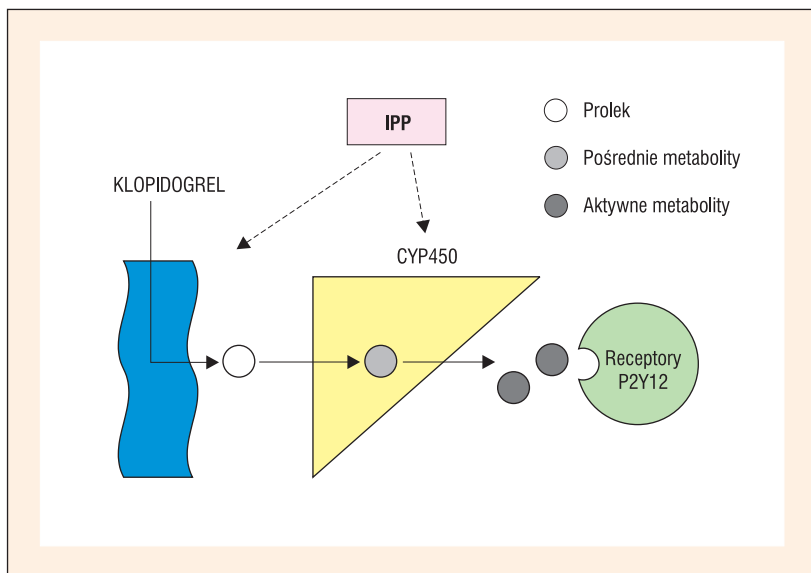
Prof. dr hab. n. med.
Witold Bartnik
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 21
faks: 22 546 30 35
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl

Miliony ludzi na całym świecie przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a wśród nich kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*). Kwas ten, nazywany potocznie aspiryną, działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo, zmniejsza ryzyko nowotworowe i hamuje agregację płytek krwi. Działanie przeciwplatek jest wykorzystywane w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, w ostrych zespołach wieńcowych oraz u chorych po wszczępieniu stentów do tętnic wieńcowych. Amerykańskie towarzystwa kardiologiczne i gastroenterologiczne zalecają, aby wszyscy chorzy przyjmujący ASA otrzymywali równocześnie lek z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, związanego zresztą ze stosowaniem wszystkich NLPZ [1]. Kardiologiczna dawka kwasu acetylosalicylowego wynosi 75–150 mg/dobę. Wielu chorych z ostrym zespołem wieńcowym, po zawale serca lub po wszczępieniu stentu do tętnicy wieńcowej, leczonych już aspiryną, otrzymuje także klopidogrel w dawce 75 mg/dobę jako drugi lek przeciwplatekowy. Lek ten zwiększa ryzyko krwawienia z uszkodzonej błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego w mechanizmie zahamowania angiogenezy. Metabolizm klopidogrelu odbywa się w wątrobie, gdzie ulega on uaktywnieniu z udziałem izoenzymów układu cytochromu P450 (ryc. 1).

Wśród izoenzymów znajduje się CYP2C19, zaangażowany także w metabolizm IPP. Niektóre osoby wykazują mniejszą aktywność przeciwplatekową klopidogrelu związaną z genetycznie uwarunkowaną utratą funkcji genu *CYP2C19* [2].

Od 2008 roku zaczęły się pojawiać doniesienia o interakcji między klopidogrelem i IPP skutkującej zmniejszeniem aktywności przeciwplatekowej klopidogrelu i zwiększeniem liczby niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak ostre zespoły wieńcowe, zawał serca, zgon z przyczyn sercowych i udar niedokrwienne mózgu, u chorych przyjmujących oba leki [3, 4]. Co więcej, z badania Juurlink i wsp. wynikało, że w odróżnieniu od pozostałych IPP, szkodliwego działania nie ma tylko pantoprazol — lek w minimalnym stopniu podlegający metabolizmowi przez CYP2C19 [4]. Na podstawie wyników tych badań polska Grupa Robocza powołana przez konsultantów krajowych z dziedzin chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii opracowała konsensus, w którym nie zaleca łączenia klopidogrelu z IPP, z wyjątkiem chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego [5]. W konsensusie znalazło się też zalecenie, aby w przypadku konieczności stosowania IPP używać pantoprazolu lub esomeprazolu.

Sytuacja zmieniła się z chwilą pojawienia się badań negujących występowanie interakcji klopidogrelu z IPP oraz opinii podważających wiarygodność badań retrospektywnych i obserwacyjnych. W 2010 roku ukazały się wyniki badania Raya i wsp., którzy w retrospektywnym badaniu kohortowym, obejmującym ponad 20 000 chorych wykazali 50-procentową redukcję częstości krwawień z przewodu pokarmowego (HR 0,50; 95% CI 0,39–0,65) i niewystępowanie zwiększonej liczby powikłań sercowo-naczyniowych u ponad 7500 chorych przyjmujących równocześnie klopidogrel i IPP w porównaniu z chorymi leczonymi samym klopidogrelem [6]. O'Donoghue i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę 2 badań porównujących prospektywnie przeciwplatekowe działanie klopidogrelu i innego leku z grupy tienopirydyn — prasugrelu [7]. W badaniu *PRasugrel IN Comparison to Clopidogrel for Inhibition of PLatelet Activation and AggrEgation* (PRINCIPLE-TIMI 44) autorzy ci potwierdzili zmniejszenie przeciwplatekowego działania klopidogrelu (ale nie prasugrelu), lecz wpływ ten nie przełożył się na zwiększoną czę-



Rycina 1. Metabolizm i działanie klopidogrelu. Aktywne metabolity klopidogrelu powstające w wątrobie wiążą się z receptorami P2Y12 i hamują w ten sposób agregację płytek krwi. Inhibitory pompy protonowej (IPP) angażują metabolicznie izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 (CYP450) oraz hamują jelitowe wchłanianie klopidogrelu (przerwane strzałki). Rycina zmodyfikowana na podstawie: Sibbing D., Kastrati A. *Lancet* 2009; 374: 952–954

stość powikłań sercowo-naczyniowych u ponad 13 000 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Ogólna umieralność wśród chorych leczonych IPP była nawet mniejsza (2,9%) niż u osób leczonych samym kłopidogrelem (3,3%) (HR 0,68; 95% CI 0,47–0,96). Nie stwierdzono też istotnej różnicy w działaniu omeprazolu, esomeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu. Innym badaniem podważającym interakcję kliniczną między kłopidogrelem i preparatami IPP jest metaanaliza przeprowadzona przez Kwoka i Loke'a obejmująca 23 badania, w których uczestniczyło ponad 93 000 pacjentów [8]. W metaanalizach poważniejszych zdarzeń niepożądanych (19 badań) i zawału serca (12 badań) stwierdzono znaczną różnorodność badań. W odróżnieniu od badań obserwacyjnych, analiza części badań z randomizacją nie wykazała zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych przyjmujących IPP i kłopidogrel. W 13 badaniach nie udowodniono związku między stosowaniem IPP a ogólną umieralnością z różnych przyczyn (RR 1,09; 95% CI 0,94–1,26; p=0,23).

Biorąc pod uwagę różnorodne wyniki przytoczonych badań, grupa ekspertów kanadyjskich — Chow, Moayyedi i Devereaux — podważyła ich wartość i wiarygodność [9]. Niekorzystna opinia tych autorów opierała się na następujących przesłankach:

- badania retrospektywne i obserwacyjne mogły uwzględniać osoby starsze i cięższe chore;
- osoby te mogą być obciążone większym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego i dlatego częściej otrzymują IPP;
- poważniejsze choroby układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej kłopidogrelem i IPP mogły być przyczyną gorszego wyniku leczenia.

Te wady powodują, że wyniki badań obserwacyjnych (kliniczno-kontrolnych i kohortowych) mogą być zafałszowane (*chanelling bias*). Z niecierpliwością oczekiwano zatem na bardziej wiarygodne badania z losowym doбором chorych. Wyniki takiego badania — *Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial* (COGENT), autorstwa Bhatta i wsp., ukazały się w 2010 roku [10]. Jest to pierwsze międzynarodowe badanie z randomizacją, w którym około połowa spośród 3761 chorych z ostrym zespołem wieńcowym lub po wszczępieniu stentu wieńcowego otrzymywała kłopidogrel (75 mg/d.), kwas acetylosalicylowy (75–325 mg/d.) i omeprazol (20 mg/d.), a dru-

ga połowa — podwójne leczenie przeciwplatekowe i placebo. Punktami końcowymi badania były działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (krwawienie, wrzody lub nadżerki żołądka i dwunastnicy, zwężenie i perforacja) oraz ze strony układu sercowo-naczyniowego (zgon z przyczyn sercowych, zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa lub niedokrwienne udar mózgu). Po 6 miesiącach odsetek niepożądanych zdarzeń gastroenterologicznych był znamienne niższy w grupie leczonej omeprazolem (1,1%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2,9%). W szczególności zmniejszyła się częstość krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (HR 0,13; 95% CI 0,03–0,56). Natomiast odsetek niepożądanych zdarzeń kardiologicznych i neurologicznych nie różnił się znamienne w obu grupach. Wyniki tego badania, najbardziej wiarygodnego ze wszystkich opublikowanych do tej pory, przeczą klinicznie istotnej interakcji wyrażonej zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych w obrębie układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych równocześnie kłopidogrelem i omeprazolem.

Obecnie należy przyjąć, że dodawanie IPP do kwasu acetylosalicylowego i/lub kłopidogrelu jest dopuszczalne, a nawet wskazane u chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. Do tej grupy należą pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie oraz chorzy po przebyłym krwawieniu wrzodowym. W ostatnim dokumencie w tej sprawie amerykańskich towarzystw kardiologicznych i gastroenterologicznych, opublikowanym w 2010 roku, stwierdza się między innymi [11]:

- stosowanie IPP zaleca się w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych z takim krwawieniem w wywiadzie. Inhibitory pompy protonowej są odpowiednim wyborem u chorych z licznymi czynnikami ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego wymagających leczenia przeciwplatekowego;
- nie zaleca się rutynowego stosowania IPP ani leków blokujących receptor H_2 u chorych obciążonych mniejszym ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u których odniesienie korzyści z takiej profilaktyki jest znacznie mniej prawdopodobne;
- decyzja o równoczesnym stosowaniu IPP i pochodnej tienopirydyny musi uwzględniać bilans ryzyka i korzyści dotyczących zarówno powikłań sercowo-naczyniowych, jak i żołądkowo-jelitowych.

Trudno nie zgodzić się z tym stanowiskiem, a zwłaszcza z koniecznością oceny ryzyka powikłań kardiologicznych i gastroenterologicznych u każdego chorego przed podjęciem decyzji o łącznym leczeniu klopidogrelem i IPP. Trzeba jednak przytoczyć ostatnią informację Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, opublikowaną w internecie 27 października 2010 roku (czyli po ukazaniu się wyników badania z randomizacją autorstwa Bhatta i wsp.), w której zawarte jest ponowne ostrzeżenie przed skutkami łączenia klopidogrelu z ome-

prazolem, który najsilniej hamuje aktywność enzymu CYP2C19 [12]. Według agencji alternatywą dla omeprazolu może być pantoprazol, słaby inhibitor CYP2C19.

W świetle przedstawionych badań i dokumentów nie ulega wątpliwości, że konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań o wysokim standardzie, zanim możliwe będzie sformułowanie ostatecznych rekomendacji dotyczących łączenia leków z grupy tienopirydyny z IPP u chorych z miażdżycowym uszkodzeniem serca i naczyń krwionośnych.

Piśmiennictwo

1. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. i wsp. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–1909.
2. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. i wsp. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 363–375.
3. Ho P.M., Maddos 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.
4. Juurlink D.H., 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.
5. 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 żółdkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwpłytkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 111–113.
6. Ray W.A., Murray K.T., Griffin M.R. i wsp. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 337–345.
7. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. i wsp. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–997.
8. Kwok C.S., Loke Y.K. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 810–823.
9. Chow C.K., Moayyedi P., Devereaux P.J. Czy stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest bezpieczne? *Medycyna Praktyczna* 2009; 9: 32–38.
10. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. i wsp. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1909–1917.
11. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. i wsp. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 2051–2066.
12. U.S. Food and Drug Administration: Information on clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>; 10.27.2010.