

Úvod

Co mě přivedlo k položení si otázky, zda jsou inhibitory protonové pumpy účinné a zejména, zda jsou bezpečné? Jako člověk, eufemisticky řečeno „s nadvahou“, trpím po některých jídlech pyrózou při gastroezofageálním refluxu. Účinnou obranou je podání některého z inhibitorů protonové pumpy (IPP). Jako internista, kardiolog a v posledních letech též farmakolog, sleduji účinnost a bezpečnost řady léčiv, o kterých studentům přednáším. Ta, která si indikují sám, sleduji o to pozorněji.

V posledních letech se objevují observační studie, často i velkého rozsahu, naznačující, že IPP nemusí být tak zcela bezpečné. Řada studií ukazuje nejen zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod, ale i mortality, a to nejen kardiovaskulární. Navíc recentně publikovaná studie COMPASS, její pantoprazolová větev ukazuje, že i gastroprotektivní efekt při protidestičkové a antikoagulační léčbě nemusí být přítomen (1). To vše mě vedlo k položení několika otázek: Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu? Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortalitu? Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality? A poslední logická otázka zní: Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen?

Základní farmakologické vlastnosti IPP

Mluvíme-li o IPP, nelze vynechat základní vlastnosti, pro pochopení mechanismu účinku, lékových interakcí a nežádoucích efektů mají význam.

Vlastnosti farmakodynamické

Nejprve vlastnosti farmakodynamické. Primárním efektem na úrovni parietálních buněk žaludku je inhibice protonové pumpy, čili $H^+.K^+$ ATPázy, transportéru aktivně směřujícím protony za draslíkové kationy. Souhrou s paralelním transportérem ($K^+.Cl^-$ symportem), pumpujícím kationy kalia a chloridové anionty zpět, vzniká kyselina chlorovodíková. Po stimulaci protonové pumpy klesá pH v žaludku na hodnoty 1–2.

Kyselina solná v žaludku má řadu biologických funkcí. Kyselé pH denaturuje proteiny a usnadňuje jejich degradaci, aktivuje trávicí enzymy (zejména pepsinogen na pepsin), umožňuje absorpci léčiv typu slabých hydrofilních kyselin v neionizovaném stavu (např. acetylsalicylové kyseliny) a v neposlední řadě je důležitou obranou před invazí řady patogenních organismů do střev. Vzestup pH (např. při léčbě IPP) má malý efekt na vlastní trávení, snížení aktivity žaludečních enzymů je dostatečně kompenzováno enzymy v nižších etážích traktu. Naopak ztráta prvé bariéry infekce se uplatňuje, riziko infekčních chorob přestupujících trávicím traktem (např. „cestovatelských průjmů“) je zvýšeno. Stejně tak má význam změna (zpravidla snížení) dostupnosti řady léčiv, minerálů či vitaminů.

Nižší koncentrace protonů v žaludeční šťávě má vliv i na kinetiku žaludku. Vzestup sekrece gastrinu v antrálních G buňkách žaludku (stimulovaný nižší koncentrací protonů) významně zvýší nejen motilitu žaludku, ale i tonus dolního svěrače jícnu, naopak napětí pyloru klesá. Léčebně využíváme tento účinek v léčbě gastroezofageální refluxní choroby (GERD).

Již menší povědomí máme o extragastrické funkci protonové pumpy. Protonová pumpa je též v resorpční kavitě osteoklastu, kyselé prostředí pomáhá rozpouštět hydroxyapatit v kostní matrix. Správná

funkce osteoklastů je podmínkou fyziologické přestavby kosti. Klinický význam inhibice pumpy na této úrovni bude diskutován níže.

Podobně je protonová pumpa součástí tubulární části nefronu. Zde ovlivňuje aciditu moči a tím i vylučování celé řady léčiv. Klinický význam změny acidity moče na eliminaci léčiv je sice v řadě prací konstatován, konkrétní data však chybí. Ovlivnění renálních funkcí inhibicí pumpy bude opět probráno níže. Protonová pumpa je i na dalších místech, in-formace o významu inhibice však chybí. Příkladem je protonová pumpa v lysozomech všech buněk organismu, zejména v buňkách defenzivních systémů kontrolujících mimo jiné onkogenezi. Dlouhodobá blokáda na této úrovni nemusí být bez následků.

Vlastnosti farmakokinetické

Také farmakokinetické vlastnosti IPP jsou zajímavé. Všechny IPP velmi dobře prostupují membránami a rychle se absorbují. V kyselém prostředí se velmi rychle aktivují (vytvářejí sulfonamid) a uvolňují sulfhydrilovou skupinu. Tou se váží přímo na protonovou pumpu, čímž ji ireverzibilně inaktivují. K vlastní aktivaci musí dojít až v sekrečním acinu parietální buňky, kam se dostává IPP z cirkulace, lokální koncentrace IPP v acinu je asi 1000x větší než v plazmě. Tak je dosaženo dostatečné lokální koncentrace léčiva. Aby nedošlo k nežádoucí aktivaci molekuly již v lumen žaludku, jsou IPP podávány v acidorezistentní formě. Limitní hodnota pH pro vytvoření sulfenamidu se mírně liší, nejvyšší (kolem 3,5) je u rabeprazolu, u ostatních je pod pH 3. To znamená, že při léčbě IPP, kdy pH stoupá nad 3 je bioaktivace omezena. Kyselost žaludečních šťáv je tak regulována na stejné úrovni – při poklesu pH se vytvoří více aktivního metabolitu (pH stoupá nad 3), naopak tento vzestup sníží aktivaci mateřské látky (pH klesá). Díky tomuto mechanismu, kdy je účinek regulován v úzkém rozmezí nezávisle na koncentraci, mají IPP velmi široké terapeutické okno.

K tomu, aby došlo k inaktivaci $H^+.K^+$ ATPázy, je nutné, aby byla pumpa v aktivním stavu, což je zejména po jídle. Potřebná koncentrace IPP v plazmě, resp. v acinu je krátká, jen 1–2 hod. K dosažení optimálního efektu je tak nutno podat léčivo 30–60 min před jídlem, požití potravy protonové pumpy aktivuje a umožní jejich ireverzibilní blokádu. Jednorázová aplikace IPP inhibuje asi 60 % funkčních pump. Teprve opakované podání zajistí plný efekt.

V nástupu efektu se IPP liší, nejkratší aktivaci na účinnou molekulu na úrovni acinu má rabeprazol (asi 20 min), nejdelší pantoprazol (asi 2 hod). Při jednorázovém podání při potížích je tak rabeprazol nejvýhodnější. Délka účinku je u všech IPP stejná, pumpy jsou resyntetizovány po více než 24 hod. Při podání ve farmakoekvivalentních dávkách nejsou praktické rozdíly v dosaženém efektu, tj. vzestupu pH. Eliminace IPP je hepatální s přispěním polymorfního izoenzymu CYP 2C19. Tato oxidáza je inhibitory protonové pumpy, zejména omeprazolem, inhibována. Klinický význam této inhibice bude probrán níže.

Nejvýznamnější lékové interakce IPP

Jako u ostatních léčiv se lékové interakce IPP dělí na farmakodynamické (ovlivňující účinek léku) a farmakokinetické (ovlivňující absorpci, aktivaci, inaktivaci a eliminaci léčiva).