

## Mechanismus lékových interakcí IPP na farmakodynamickém podkladě

Interakce na úrovni ovlivnění farmakodynamiky mají u IPP omezený praktický význam. Z hlediska případného vlivu IPP na poruchy srdečního rytmu by mohlo být významné riziko navození hypomagnezemie a hypokalcemie při inhibici transportního kanálu TRPM6.7 (transient receptor potential). Tento transportér kontroluje absorpci bivalentních kationů magnezia a kalcia na úrovni enterocyty a jejich eliminaci tubulárními epitelii ledvin. Inhibitory protonové pumpy, stejně jako diuretika, tento kanál významně inhibují – diuretika na úrovni nefronu, inhibitory protonové pumpy na úrovni enterocyty. Léčba IPP může vést k významné depleci zejména magnezia. Lze si dobře představit, že se tento mechanismus může podílet na vyšším výskytu srdečního selhání, poruch srdečního rytmu a zhoršení prognózy u nemocných léčených IPP. Detailněji bude tento problém probrán níže.

## Mechanismus lékových interakcí IPP na farmakokinetickém podkladě

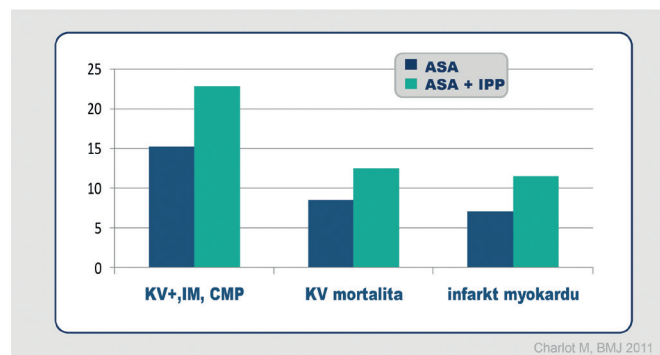
Daleko větší význam mají lékové interakce zvyšující či snižující koncentraci léčiv, tedy interakce na farmakokinetickém podkladě. Mechanismus, kterým IPP ovlivní kinetiku jiných léčiv, je pestrý.

Prvým je působení na absorpci slabých hydrofilních kyselin. Ty se zpravidla vstřebávají prostou difuzí v nedisociovaném stavu. Vzestup pH (snížení acidity) při léčbě IPP pak vede k disociaci molekuly léčiva. Negativní náboj zhoršuje transmembranózní přestup léčiva a snižuje jeho absorpci. Naopak slabé zásady, např. alkaloidy, se lépe vstřebávají v prostředí zásaditém. Vzestup pH naopak jejich absorpci zvyšuje. Tento typ interakce – ovlivnění dostupnosti změnou pH v žaludku a v proximálním duodenu – je specifický pro skupinu léčiv ovlivňujících sekreci kyseliny solné. Buď přímo inhibicí  $H^+K^+$  ATPázy (protonové pumpy), či nepřímo snížením její aktivity (např. inhibitory receptorů  $H_2$  či inhibitory gastrinu). Vedle snížení dostupnosti kyseliny acetylsalicylové či dabigatranu, které se budeme věnovat, snižují IPP tímto mechanismem dostupnost celé řady dalších léčiv, např. inhibitorů tyrosinkináz a dalších multikináz, užívaných v onkologii (2).

Druhým mechanismem ovlivňujícím koncentraci léčiva je interakce na úrovni eliminace, konkrétně eliminace tubulární sekrecí. Ta je závislá na pH primární moče, inhibice protonové pumpy kyselost mění a tak zvyšuje či snižuje renální eliminaci léčiva. Na rozdíl od absorpce, je eliminace léčiv užívaných v kardiologii ovlivněna IPP méně významně. Podílí se však na výskytu nežádoucích účinků, zejména nefropatií (včetně renálního selhání) a nefrolitiázy (3). Změny pH na úrovni žaludečních šťáv či moče vlivem IPP nejsou závislé na konkrétním léčivu, jedná se o skupinový efekt (4).

Naproti tomu ovlivnění transformace léčiv na úrovni inhibice izoenzymu CYP 2C19 je u jednotlivých IPP různě významné. Všechny IPP jsou transformovány oxidázou CYP 2C19. Tato oxidáza je polymorfní, podle aktivity rozeznáváme pomalé, střední a rychlé metabolizátory. Změny v expozici IPP se odrážejí i v klinické účinnosti, např. u rychlých metabolizátorů s nízkou expozicí IPP je doložena menší účinnost v eradikaci *Helicobacter pylori*. Na úrovni lékových interakcí má význam skutečnost, že IPP jsou významnými inhibitory izoenzymu CYP 2C19. Nejsilnějším je omeprazol, esomeprazol, deslansoprazol a lansoprazol,

**Graf 1.** Výskyt velkých vaskulárních příhod (typu MACE) u nemocných po infarktu myokardu léčených ASA (nikoli klopidogrelem) při komedikaci IPP (analýza dat Dánského národního registru). Je patrný významný vzestup incidence. Podle (15)



středně silným pantoprazol a nejslabším rabeprazol (5, 6). Nicméně i u „slabších“ inhibitorů je snížení aktivity CYP 2C19 klinicky významné, konkrétně se tento typ interakce projeví při bioaktivaci klopidogrelu či biodegradaci některých antidepresiv.

Shrneme-li, pak IPP ovlivňují absorpci, eliminaci a biotransformaci léčiv 3 způsoby – změna pH v žaludku a proximálním duodenu mění disociaci slabých kyselin a bazí a tak ovlivňuje jejich vstřebávání, změna pH moče v tubulárním systému ovlivňuje vylučování a inhibice izoenzymu CYP2C19 zpomaluje metabolismus (jak aktivaci, tak degradaci).

## Praktický význam lékových interakcí IPP

Dominantní cílovou skupinou, které indikujeme IPP, jsou bezesporu senioři. Tedy nemocní často polymorbidní a léčení řadou léků. Otázka lékových interakcí je v tomto případě velmi aktuální. Lékové interakce jsou významné zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, kdy již mírné snížení koncentrace či zkrácení doby působení vede ke snížení až selhání efektu, naopak vyšší expozice vedou k nežádoucím účinkům až toxickému působení. Toto zadání, tedy úzké terapeutické okno, splňují zejména antitrombotika, snížení expozice vede ke zvýšenému výskytu trombotických komplikací, naopak zvýšení vede ke krvácení. Lékové interakce IPP s antitrombotiky jsou všechny na podkladě farmakokinetiky, omezena je buď jejich absorpcí (dabigatran či ASA) nebo je snížena jejich bioaktivace (klopidogrel).

Podobně jako při antikoagulační léčbě jsou IPP často podávány v rámci protidestičkové léčby, zejména při léčbě duální, kombinující ASA s blokátory trombocytárních ADP receptorů (s klopidogrelem, prasugrelem či tikagrelomem). Dle dat z řady databází, např. Oxford Vascular Study, je v Evropě současně léčeno IPP – v rámci komedikace s protidestičkovou léčbou – více než 20 % pacientů, u nemocných užívajících duální protidestičkovou léčbu je to pak polovina (7). Dle starší analýzy DrugAgency, a. s., není v ČR situace odlišná (ústní sdělení). Uvědomíme-li si, že kyselinu acetylsalicylovou užívá v ČR téměř milion osob a klopidogrel kolem 100 000, je komedikace IPP s protidestičkovou léčbou velmi rozšířena. V případě protidestičkové léčby se jedná řádově o 200 000 tisíc nemocných, u antikoagulancí o několik desítek tisíc pacientů. Tedy číslo blížící se čtvrt milionu nemocných, množství jistě významné, kterým stojí za to se zabývat.