

## Interakce IPP s antikoagulancii, konkrétně s dabigatranem

Nejprve se podíváme na interakci přímých antikoagulancií s IPP. Není známa léková interakce s xabany, ty je možno s IPP kombinovat volně. Naopak, klinicky významná je léková interakce s dabigatranem. Dabigatran je podáván ve formě soli, dabigatran etexilátu. Jeho absorpce je vázána na kyselé prostředí žaludku a duodena. Současně je omezena eliminačním transportérem glykoproteinem P (P-gp). Výsledná biologická dostupnost dabigatranu je nízká, pohybuje se mezi 5–8 %. Jak vzestup pH v žaludku, tak aktivace P-gp dostupnost dabigatranu snižují. V japonské studii léčba IPP vedla ke snížení vrcholové i minimální koncentrace dabigatranu o 1,3, nebyl rozdíl mezi jednotlivými IPP (8). Pro evropskou populaci máme data firemní studie a slovenské studie. Prvá studie dokládá snížení expozice dabigatranu při kombinaci s IPP o 1,4 (9). Ve druhé byly rozdíly výraznější, minimální i vrcholová koncentrace dabigatranu klesla při léčbě IPP o polovinu (10). Všechny rozdíly byly vysoce statisticky signifikantní, klinická relevance poklesu koncentrací téměř na polovinu byla rovněž významná. Nutno zdůraznit velkou interindividuální variabilitu působení léčby IPP. Také SPC Pradaxa konstatuje 30% snížení koncentrace dabigatranu při občasném podávání IPP, náleží reflektuje výsledky populační farmakokinetiky provedené ve studii RELY (11). Dá se konstatovat, že kombinace dabigatranu s IPP vede ke snížení koncentrace dabigatranu o 30–50 %. Takového snížení je jistě klinicky významné, data ze studie RELY u nemocných s fibrilací síní, kde byly užity 2 dávky dabigatranu (2× 110 mg a 2× 150 mg), vedl 40% rozdíl v plazmatických koncentracích k 30% rozdílu účinnosti (12). Jinak řečeno, snížení dávky o 36 % vedlo k 41% rozdílu v koncentraci a k 31% vzestupu incidence ischemických iktů.

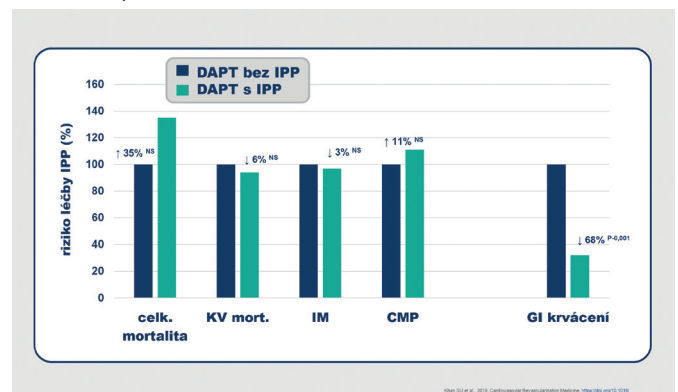
## Interakce IPP s kyselinou acetylsalicylovou

Druhou interakcí IPP v oblasti antitrombotik je ovlivnění absorpce kyseliny acetylsalicylové. Jak bylo řečeno, slabé kyseliny se vstřebávají v nedisociované podobě pasivní difúzí, konkrétně v kyselém prostředí žaludku a duodena. Vzhledem k disociační konstantě 3,5 je ASA dobře vstřebávána pouze při pH pod 3,5. Při léčbě IPP je absorpce nedostatečná, ASA se dostává do střeva, kde je z převážné části deacetylována esterázami (tzv. aspirinové esterázy) a absorbována již jako kyselina salicylová. Ta již nemá acetylovou skupinu a není schopna acetylovat serin v katalytickém místě cyklooxygenázy (13). Podobně tomu je při podání enterosolventní formy ASA (14). Salicylová kyselina je sice biologicky aktivní, potlačuje projevy zánětu, nicméně protidestičkový efekt postrádá. Ve studiích s touto enterosolventní lékovou formou: Japanese Primary Prevention Project (JPPP), Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE), Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE), A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) či Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA), nebyl pozorován pokles aterotrombotických příhod proti placebo. Ukazuje se, že ověřovat efekt komedikace IPP s enterosolventní formou ASA nemá praktický význam, protidestičkový efekt je dubiozní.

Jediná data, dokládající snížení protidestičkového efektu ASA při kombinaci s IPP, máme z Dánského národního registru nemocných po infarktu myokardu (15). Tato práce byla první, která vzbudila

pochybnosti o vhodnosti komedikace IPP s ASA. Do retrospektivní analýzy mortality a morbidity bylo zařazeno téměř 20 000 nemocných po 1. infarktu myokardu, kteří nebyli léčeni duální protidestičkovou léčbou. Acetylsalicylovou kyselinu reprezentovala klasická rychle rozpustná forma v dávce 75 mg. Ve skupině léčené ASA v kombinaci s IPP se objevilo 23 % příhod typu MACE (úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu či iktus), ve skupině neléčené IPP se těchto komplikací objevilo 15 %. Při analýze rizika Coxovým modelem byl doložen vzestup kardiovaskulárního rizika o 46 % (HR = 1,46; CI 1,33–1,61, p < 0,001), absolutní riziko vzrostlo o významně o 7,7 % (Graf 1). Vzhledem k tomu, že příhod bylo téměř 3 500, je analýza dostatečně robustní. Nemocní, kteří byli léčeni inhibitory H<sub>2</sub> receptorů (kdy pH v žaludku nestoupá nad 3,5), neměli prognózu negativně ovlivněnu. Na základě této studie nelze jednoznačně říci, že komedikace IPP s ASA je nebezpečná, pochybnosti však jsou opodstatněné. A v kontextu dalších studií, které budou prezentovány, je důležitým kamínkem celé mozaiky.

**Graf 2a.** Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu, a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod, při komedikaci IPP k duální protidestičkové léčbě (ASA.klopidogrel) ve 4 randomizovaných studiích. Data převážně reprezentují výsledky studie COGENT. Není patrný dopad na vaskulární příhody, vzestup celkové mortality nebyl statisticky významný. Pokles gastrointestinálního krvácení byl významný jak klinicky, tak statisticky. Podle (18)



**Graf 2b.** Ovlivnění účinnosti, tj. snížení výskytu krvácení do trávicího traktu, a ovlivnění bezpečnosti, tj. mortality a vaskulárních příhod, při komedikaci IPP k duální protidestičkové léčbě (ASA.klopidogrel) ve 35 observačních studiích. Je patrný vzestup celkové i vaskulární mortality, stejně jako zvýšení vaskulárních příhod. Pokles gastrointestinálního krvácení nebyl statisticky významný. Podle (18)

