

## Interakce IPP s klopidogrelem

Jak bylo řečeno, interakce IPP s klopidogrelem má jiný mechanismus, je inhibována aktivací proléčiva na aktivní metabolit. V tomto ději má klíčovou úlohu oxidáza CYP 2C19, kterou IPP v různé míře tlumí. Je-li počáteční přeměna mateřské látky na 2-oklopolidogrel příliš pomalá, je klopidogrel téměř všechnen inaktivován hydrolýzou. Vážně-li konverze na aktivní metabolit, snižuje se protidestičkový efekt. Na výslednou koncentraci aktivního metabolitu má vliv nejen inhibice CYP 2C19, ale též farmakogenetické vlivy na úrovni absorpce klopidogrelu (aktivita transportéru P-gp), aktivita hydrolázy CES-1 či aktivita polymorfního enzymu CYP 2C19. Proto je obtížné sledovat izolovaně vliv pouze IPP.

Klinický význam inhibice izoenzymu CYP 2C19 komedikací IPP s klopidogrelem je diskutován téměř 20 let. Problémem je, že nejsou validní kontrolované prospektivní studie. Jediná studie COGENT s větším počtem probandů sice doložila snížení krvácení z horní části traktu bez vzestupu výskytu velkých vaskulárních příhod, ale léková forma vyvinutá firmou Cogent umožnila asymetrické uvolnění IPP a klopidogrelu (16). Aktivace proléčiva tak byla inhibována méně. Tato skutečnost se pravděpodobně uplatnila na zachování efektu klopidogrelu, bohužel tato léková forma není dostupná. Navíc nemocní byli současně léčeni ASA v problematické enterosolventní formě. Ostatní kontrolované studie byly nevýznamné pro malý počet probandů, počet velkých vaskulárních příhod ve všech dohromady nedosáhl ani 50.

Zbývají tedy studie retrospektivní a post-hoc analýzy. V roce 2018 vyšla velká metaanalýza 27 studií (více než 150 000 probandů) sledující výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE, kardiovaskulární mortalitu a samostatně výskyt infarktu myokardu při léčbě klopidogrelem s či bez komedikace IPP (17). Při zařazení všech prospektivních i observačních studií stouplu riziko MACE při léčbě IPP o více než pětinu (HR = 1,22; CI 1,06–1,396, p = 0,004). Riziko kardiovaskulární mortality se zvýšilo rovněž o pětinu, výsledek však nedosáhl signifikance (RR = 1,21; CI 0,97–1,50, p = 0,09). Riziko infarktu myokardu stouplu o více než 40 % (HR = 1,43; CI 1,24–1,66, p < 0,001). Při samostatném hodnocení randomizovaných studií (včetně post-hoc analýz studií, v nichž byly IPP užívány jen nepravidelně) signifikance vymizela, nicméně např. u kardiovaskulární mortality trend přetrvával a vzestup o 2,3 (HR = 1,67; CI 0,40–7,0) byl varující. Problémem této i dalších analýz je absence rozdělení efektu podle užitého inhibitoru protonové pumpy.

Třetí generace blokátorů ADP receptorů – prasugrel, tikagrelor či kangrelor již nevyžadují bioaktivaci problematickou oxidázou CYP 2C19 a lékové interakce s IPP nejsou známy.

## Interakce IPP s duální protidestičkovou léčbou (ASA, klopidogrel)

Komedikace duální protidestičkové léčby s IPP je velmi častá, užívá ji kolem 1,2 pacientů léčených ASA s klopidogrelem. Lze předpokládat, že zde by interakce měla mít aditivní efekt, uplatní se nižší dostupnost ASA a omezená bioaktivace klopidogrelu. Jaká tedy jsou klinická data?

I pro tento typ protidestičkové léčby máme málo dat z kontrolovaných studií. Studie COGENT sice byla provedena při bazální medikaci enterosolventní ASA, ale právě užití této dubiózní lékové formy ji činí pro daný účel špatně použitelnou. Zbývá tedy opět relativně čerstvá metaanalýza 35 studií

(převážně observačních) sledujících efekt přidání IPP k duální protidestičkové léčbě (18). I zde studie randomizované, kde rozhodující většinu dat poskytla studie COGENT, neukázaly vliv IPP na zvýšení výskytu vaskulárních příhod. Naopak analýza observačních studií (s více než 250 000 probandů) našla významný nárůst rizika velkých vaskulárních příhod typu MACE o 1,3 již po roce komedikace IPP (HR 1,35; CI 1,18–1,54). Stejný byl nárůst výskytu infarktu myokardu (HR 1,33; CI 1,15–1,55), iktu téměř o 50 % (HR 1,49; CI 1,2–1,84) či trombóz ve stentu o třetinu (HR 1,34; CI 1,16–1,55). Celková mortalita stoupla po 6 letech léčby o třetinu (HR 1,32; CI 1,00–1,73). Při analýze efektu samotného omeprazolu (jen u malého počtu studií) nebyl pozorován rozdíl proti ostatním IPP.

Podobná, zcela recentní metaanalýza, zařadila do výběru, vedle kombinace klopidogrel.ASA, též studie s kombinací tikagrelor.ASA či prasugrel.ASA (19). Opět byl analyzován výskyt příhod s či bez komedikace IPP. Data ze 4 studií randomizovaných (opět většinu dat reprezentovala studie COGENT) byla postavena na analýze několika tisících pacient.roků, kdežto data z 35 observačních studií byla získána na základě stovek tisíc pacient.roků. Výsledky jsou pro přehlednost prezentovány v grafu zvláště pro studie randomizované a zvláště pro observační (Grafy 2a, 2b).

Shrme-li data o lékových interakcích IPP s protidestičkovou léčbou, trvá naléhavé podezření na významné snížení efektu ASA (v účinné rychle rozpustné formě) i významné snížení účinku klopidogrelu. Výsledkem je snížení efektu jak jednotlivých komponent (ASA i klopidogrelu), tak duální protidestičkové léčby. Snahou snížit výskyt krvácení do trávicího traktu tak pravděpodobně ztrácíme i terapeutický efekt, minimálně jeho část. Vlastní snížení rizika krvácení do horní části trávicího traktu se zdá být zcela logické, nicméně bylo přítomno jen v části retrospektivních studií. Kontrolovaná randomizovaná megastudie COMPASS – pantoprazol však prakticky významný efekt na pokles hemoragických příhod neprokázala. Nejasné jen zůstává, zda se jedná o následek skutečné „gastroprotektce“ inhibitorů protonové pumpy či zda převažuje snížení protidestičkového účinku. Vlastnímu ochrannému účinku IPP se věnuje následující část.

## Klinický význam IPP na úrovni gastroprotektce

Inhibitory protonové pumpy snižují sekreci kyseliny solné v koncovém článku, tedy na všechny podněty (stimulaci gastrinem, histaminem i cholinergní stimulací). Jedná se o neúčinnější léčbu, jsou schopny udržet pH v žaludku nad 4 téměř po dobu 24 hod, jak postprandiálně, tak noční sekreci. Na rozdíl od blokátorů H<sub>2</sub> receptorů se neobjevuje tachyfyaxe, není nutná eskalace dávky. Tyto vlastnosti vedou k jednoznačné preferenci této skupiny v léčbě a v profylaxi řady afekcí horní části trávicího traktu (léčba peptických vředů, eradikace *Helicobacter pylori*, Zollinger-Ellisonův syndrom, léčba a profylaxe erozivní i neerozivní ezofagitidy včetně refluxní choroby či profylaxe peptických vředů při antiflogistické léčbě). O těchto indikaci není pochyb, inhibitory protonové pumpy jsou stále neúčinnější léčbou v porovnání s ostatními gastroprotektivy (20). Dnes si již léčbu bez IPP nedovedeme představit a její význam není zpochybňován. Účinnost a bezpečnost nové generace supresorů žaludeční acidity, blokujících protonovou pumpu reverzibilně, tzv. prazanů (např. vonoprazan), je prověřována.