

## Efekt IPP v profylaxi krvácení do trávicího traktu a gastroduodenálních příhod při antitrombotické léčbě

Situace v indikaci rutinního podávání IPP při antitrombotické léčbě je méně přehledná, řada prací efekt zpochybňuje, jiné zdůrazňují vyšší kardiovaskulární riziko. Navzdory tomu čtvrtina až polovina nemocných léčených antitrombotiky, zejména při užití duální léčby je dlouhodobě „kryta“ IPP. Význam této komedikace, kdy jedno léčivo je podáváno pro snížení nežádoucích účinků primárního léku, však je zpochybněn recentně zveřejněnou studií COMPASS, konkrétně její pantoprazolovou větví.

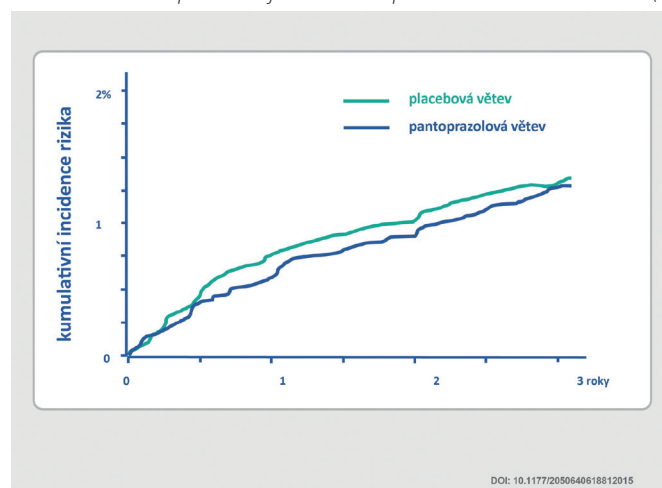
Studie COMPASS měla 2 větve, v první byl porovnáván efekt rivaroxabanu, kombinace rivaroxabanu s kyselinou acetylovou (100 mg v enterosolventních tabletách – ecASA) a samotné ecASA v indikaci profylaxe vaskulárních příhod u nemocných s ICHS či ICHDK. Druhá větev prověřovala, zda přidání IPP – pantoprazolu (1x 40 mg) – sníží výskyt gastrointestinálních příhod, zejména krvácení z horní části trávicího traktu (1). Také tato větev měla charakter dvojité zaslepené, randomizované studie. Do pantoprazolové větve bylo zařazeno 17 600 nemocných o průměrném věku 68 let, 22 % tvořily ženy, 90 % bylo zařazeno na podkladě ICHS, 27 % mělo ICHDK. Primární ukazatel efektu byl kombinovaný – čas do první gastrointestinální příhody. Velkým počtem – 53 000 pacient.roků – se jednalo o zdaleka největší randomizovanou studii v této indikaci.

Během 3–4 let trvání studie nebyl nalezen rozdíl ve výskytu gastrointestinálních příhod ve větvi pantoprazolové a placebové (HR 0,88; CI 0,67–1,15). Nelišil se výskyt všech GI krvácení (roční výskyt 0,8 % vs. 0,9 %), krvácení nejasného původu (0,5 % vs. 0,4 %), okultního krvácení (0,1 % vs. 0,1 %) či výskyt symptomatického gastroduodenálního vředu (0,03 vs. 0,06). Nelišil se výskyt GI obstrukcí či perforací (0,2 % vs. 0,2 %). Jediným významným rozdílem byl nižší výskyt krvácení z endoskopicky ověřené gastroduodenální léze (0,2 % vs. 0,4 %). Celkový počet gastrointestinálních příhod byl 1,16 % ve větvi pantoprazolové a 1,32 % ve větvi placebové, rozdíl nebyl významný ani statisticky, ani klinicky. Výskyt primárního ukazatele efektu i jednotlivých komponent je podán v Grafech 3 a 4.

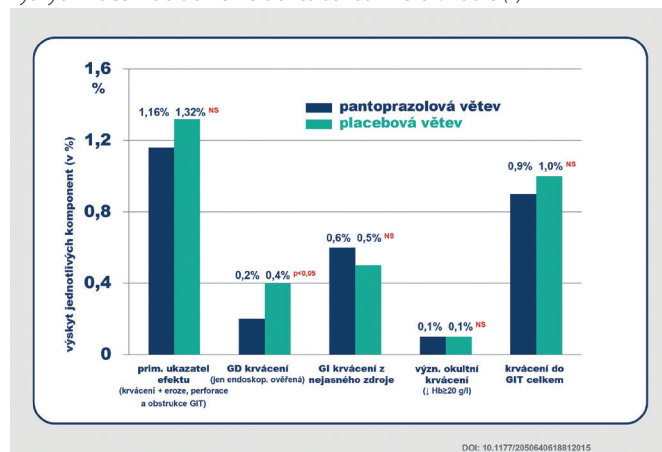
Vzhledem k tomu, že studie byla v první řadě koncipována ke sledování výskytu vaskulárních příhod a mortality, je důležitý též údaj o incidenci vaskulárních příhod. V pantoprazolové větvi se vaskulární příhody a celková mortalita objevily ve 12,2 %, v placebové v 11,8 %, rozdíl nebyl významný celkově ani na úrovni komponent. V rámci bezpečnostních hledisek byl sledován též výskyt jiných GI příhod, dalších chorob či infekcí ve větvi pantoprazolové a placebové. Pouze enterálních infekcí bylo v pantoprazolové větvi o třetinu více (HR 1,33; 1,01–1,75,  $p < 0,04$ ).

Shrneme-li, pak v jediné randomizované kontrolované megastudii komedikace IPP při antitrombotické léčbě rivaroxabanem, resp. při léčbě enterosolventní formou kyseliny acetylsalicylové či při jejich kombinaci – podávaných v rámci sekundární prevence aterotrombotických příhod – nesnížila výskyt hemoragických příhod v trávicím traktu. Jediným příznivým efektem byl pokles gastroduodenálního krvácení ověřeného endoskopicky na polovinu, absolutní rozdíl 0,2 % ročně však nebyl impresivní, počet léčených k zabránění jednoho krvácení NNT byl 982. Výsledky však nelze generalizovat, platí pro užití nižší dávky rivaroxabanu – 10 mg denně. Nález je specifický pro rivaroxaban v dávce

**Graf 3.** Křivky kumulativní incidence primárního ukazatele efektu (gastrointestinálních příhod) v pantoprazolové a placebové větvi studie COMPASS-PANTOPRAZOL. Je patrná stejná incidence příhod v obou větvích. Podle (1)



**Graf 4.** Výskyt jednotlivých komponent primárního ukazatele efektu v pantoprazolové a placebové větvi studie COMPASS-PANTOPRAZOL. Jediným významným rozdílem byla incidence gastroduodenálního krvácení ověřeného endoskopicky (snížení na polovinu, resp. o 0,2 % za 3–4 roky léčby), celkový výskyt krvácení do trávicího traktu se však nelišil. Podle (1)



2x 5 mg. Nelze jej přenášet ani na jiná antikoagulantia. Důvodem je významně vyšší (prakticky dvojnásobná) incidence krvácení do trávicího traktu při léčbě rivaroxabanem proti např. apixabanu, pozorovaná v klinických studiích 3. fáze hodnocení i v analýzách registrů. Výsledky nelze přenášet ani na klasickou rychle rozpustnou formu ASA. Užití enterosolventní formy, která se špatně absorbuje a jejíž efekt byl v řadě studií zpochybněn, nedovoluje zevšeobecnit závěry. Chybí-li protidesťčkový efekt, nelze očekávat ani příznivé působení IPP.

Vedle této zaslepené, randomizované studie máme k dispozici řadu retrospektivních studií, zpravidla analýzy databází. Velká řada z nich je zatížena chybou nestejné charakteristiky populace srovnávaných strategiích. Validita těchto retrospektivních studií je sice nižší, nicméně odráží situaci v klinické praxi a svou vypovídající hodnotu určitě má.

Co nám říkají o efektu IPP v profylaxi krvácení studie retrospektivní, observační? V loňském roce byla publikována skutečně velká retrospektivní analýza databáze Medicare (21). Autoři v ní analyzovali efekt komedikace IPP s apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a warfarinem v úctyhodné kohortě 1,6 mil. nemocných léčených antikoagulantii (část s komedikací IPP, část bez).