

Nejprve uvedme výskyt krvácení bez komedikace IPP: v celé skupině antikoagulancií byla incidence hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu po adjustaci 115 na 10 000 pacient.roků bez souběžné léčby IPP. Léčba rivaroxabanem byla zatížena vyšší incidencí (144 na 10 000 pacient.roků), naopak nižší výskyt byl při léčbě apixabanem (73 na 10 000 pacient.roků), rozdíl rizik (rivaroxaban vs. apixaban) byl téměř dvojnásobný (HR 1,97; CI 1,73–2,25). Léčba dabigatranem vedla k 120 hospitalizacím na 10 000 pacient.roků a léčba warfarinem k 113 hospitalizacím na 10 000 pacient.roků. Výsledky výskytu krvácení z horní části traktu bez IPP potvrzují nálezy z registračních studií, tedy nejvyšší riziko při léčbě rivaroxabanem a nejnižší při léčbě apixabanem.

Daleko zajímavější je srovnání hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu bez a s podáváním IPP při léčbě antikoagulancií. Komedikace antikoagulancia s IPP vedla v této retrospektivní studii k významnému snížení hospitalizací u všech antikoagulancií (Graf 5). V absolutních číslech poklesl výskyt hospitalizací u 39 příhod na každých 10 000 pacient.roků. V relativních číslech klesla nutnost hospitalizací pro krvácení o čtvrtinu až polovinu. Konkrétně v celé skupině klesla incidence o 34 % (RR 0,66; CI 0,62–0,69), při léčbě apixabanem o 34 % (RR 0,66; CI 0,52–0,85), při léčbě rivaroxabanem o 25 % (RR 0,75; CI 0,68–0,84), dabigatranem o 51 % (RR 0,49; CI 0,41–0,59) a warfarinem o 35 % (RR 0,65; CI 0,62–0,69). Data jsou významná nejen statisticky, ale i klinicky. Největší pokles byl pozorován při léčbě dabigatranem, byl dvojnásobný proti např. rivaroxabanu. To pravděpodobně reflektuje skutečnost, že dabigatran se lépe absorbuje v kyselém prostředí, takže vzestup pH při léčbě IPP snížil dostupnost a vedl současně k nižší expozici dabigatranu.

Dilema, zda komedikace IPP s antikoagulancií snižuje výskyt krvácení z horní části trávicího traktu, nelze jednoznačně rozhodnout. Prioritu většinou mají studie randomizované, prospektivní nad studii kohortovými, observačními. My jsme však v situaci, kdy v pantoprazolové větvi studie COMPASS nebyla „klasická“ intervenovaná populace (jednalo se o obecné pacienty s aterosklerotickým postižením, a nikoli prevenci krvácení u osob s vyšším hemoragickým rizikem), nebyla užita standardní dávka rivaroxabanu, tj. 20 mg denně, ale dávka poloviční, a v případě protidestičkového léku nebyla zvolena ani účinná léková forma ASA. Tato omezení nám nedovoluje vynést závěr, že IPP nemají gastroprotektivní efekt při komedikaci s antitrombotiky.

Sám jsem přesvědčen, že protektivní efekt IPP přítomen je, nicméně není velký. Musíme léčit více než 250 nemocných, abychom zabránili jedné hospitalizaci pro krvácení z horní části trávicího traktu (počet léčených k zabránění jedné příhodě – NNT je 256 v databázi MEDICARE). Na druhé misce vah jsou pak nežádoucí účinky IPP, např. riziko pneumonií při léčbě IPP téměř vyvažuje přínos IPP v indikaci snížení krvácení při antikoagulační léčbě, zde se počet léčených potřebných k danému nežádoucímu účinku (number need to harm – NNH) pohybuje na zcela srovnatelné hodnotě kolem 300–400 pacient.roků (22). Farmakoekonomický pohled též není povzbuzující. Při současných nákladech na léčbu v ČR se přímé náklady na zabránění jedné hospitalizaci pohybují při užití 40 mg omeprazolu denně kolem půl milionu Kč (23). Navíc však je nutno kalkulovat i s významnými nežádoucími účinky IPP, které budou diskutovány posléze.

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků inhibitorů protonové pumpy

příčina	nežádoucí účinek	mechanismus
snížení acidity žaludečních šťáv	alimentární infekce	porucha vstupní bariéry
	změny střevního mikrobiomu	
	systémové infekce, pneumonie	
	lékové interakce	snížená absorpce slabých kyselin při vyšším pH či inhibice oxidázy CYP 2C19
	omezená absorpce vitamínu B ₁₂ , kalcia, magnezia, železa a dalších nutrientů	snížená absorpce nutrientů vstřebávajících se v kyselém prostředí
hypergastrinemie a proliferace tkání	slizniční hypertrofie a tvorba polypů v žaludku, karcinom žaludku a neuroendokrinní nádory GIT	proliferace enterochromafinních buněk a stimulace gastrinových receptorů
změny pH moči	zvýšené riziko renálního selhání (> 5 let užívání) a nefrolitiázy	inhibice protonové pumpy v nefronu (?)
zpomalená přestavba struktury kostní hmoty	vyšší riziko fraktur (> 5 let užívání)	inhibice protonové pumpy v osteoklastech
neznámá	demence a jiné neurologické postižení	není znám

Shrneme-li, pak protektivní efekt IPP podávaných v rámci komedikace při léčbě antikoagulancií – s cílem snížit výskyt gastrointestinálních hemoragických příhod – má oporu jen v datech získaných retrospektivní analýzou registrů. Naopak randomizovaná megastudie efekt IPP v této indikaci nepotvrdila. Jak bylo doloženo, ani z klinického, ani z farmakoekonomického pohledu, není přínos IPP v této indikaci jednoznačný, a pokud je, není velký.

Nežádoucí účinky IPP, které jsou skutečně významné?

Jako každý biologicky aktivní lék, mají i IPP specifické nežádoucí účinky (Tab. 1). Častější, jako je zácpa či průjem, bolest hlavy či exantémy, nejsou závažné. Naopak závažnější, např. riziko pneumonie, akutní intersticiální nefritidy a renálního selhání, demence či myopatií, jsou relativně vzácné. Řada nežádoucích účinků je často asymptomatických, např. hypomagnezemie a hypokalcemie, souvislost s léčbou IPP nepředpokládáme. Jiné, např. „cestovatelské průjmy“, se objevují jen za specifických okolností. Spojení mezi nežádoucím účinkem a léčbou IPP komplikuje i skutečnost, že se nežádoucí efekt objeví až po mnoha letech soustavného užívání. Tak je tomu v případě degenerace kostí s frakturami při zpomalení přestavby na úrovni osteoklastů či u renální insuficience. A v neposlední řadě očekáváme spíše pozitivní efekt IPP a negativní působení bagatelizujeme, tak je tomu třeba při riziku karcinomu žaludku (24–29). Tyto důvody nás vedou k tomu, že pokládáme IPP za léky bez významných nežádoucích účinků a nerozpakujeme se je předepsat i v případech, kdy dyspeptického pacienta léčíme IPP jaksí „z rozpaků“ či v případě antitrombotické léčby i při nižším riziku krvácení pod vlivem příkazu „nihil nocere“ předepíšeme „gastroprotektivum“.