

Naštěstí žádný z uvedených nežádoucích účinků není skutečně akutně život ohrožující, resp. u závažných komplikací je jejich frekvence nízká. O významu omezené absorpce bivalentních kationtů – kalcia a magnezia – na případný vznik srdečních arytmií nejsou data. Pouze lékové interakce, zejména interakce s antitrombotiky, jsou skutečně významné a mohou zvyšovat riziko vaskulárních příhod i mortalitu již brzo po zahájení léčby. Oslabení účinku některých antitrombotik (kyseliny acetylsalicylové, klopidogrelu či dabigatranu) snižuje protektivní efekt léčby.

Vliv IPP na kardiovaskulární a celkovou mortalitu

Poslední otázkou, kterou je třeba se zabývat, je otázka bezpečnosti IPP. Zejména bezpečnosti dlouhodobé. Vedle řady specifických a ne zjevných nežádoucích účinků, které jsou naštěstí vzácnější, se v posledních letech setkáváme s narůstajícím počtem prací poukazujících na zvýšení kardiovaskulární i celkové mortality při léčbě IPP. Jak dalece je toto obvinění opodstatněné a jaké mohou být příčiny negativního dopadu na prognózu? Jedná se o specifickou vlastnost IPP, či se objevuje i u jiných lékových skupin snižujících žaludeční aciditu?

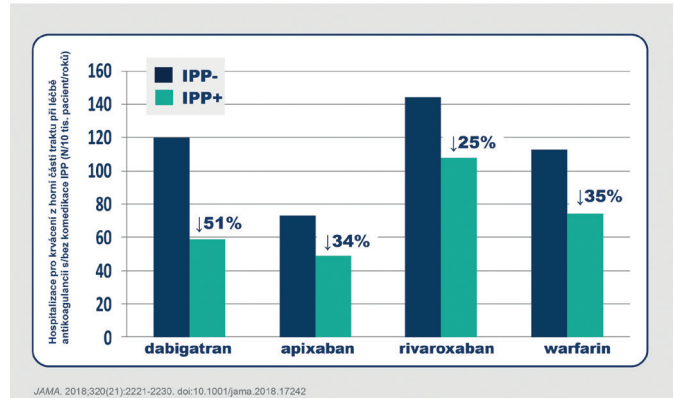
Předně je nutno předeslat, že nemáme žádnou dlouhodobou a stran počtu zařazených nemocných validní randomizovanou studii, která by sledovala riziko IPP z pohledu vyšší incidence vaskulárních příhod či mortality. Všechna předložená data jsou z analýz registrů, často registrů skutečně „mamutích“. Nad všemi celkem koherentními výsledky nelze jen mávnout rukou a říci, že se jedná o observační studii v případě, že se nám to nehodí. Jindy naopak, když se nám to hodí, bereme retrospektivní studie vážně s tím, že se jedná o „reálnou praxi“.

Data jsou vzata z renomovaných databází, např. z celoamerického registru „US veterans“ či jiné analýzy byly provedeny plátcí zdravotní péče. Je tak nepravděpodobné, že by se jednalo o iniciativu „průmyslu“ v rámci připravovaného nástupu reverzibilních blokátorů protonové pumpy, neboli prazanů. Žádná z těchto prací totiž není japonská, tedy ze země, kde jsou prazany již do praxe zavedeny. Nicméně zůstavíme obezřetní, v minulosti jsme podobnou aktivitu PR agentur zaznamenali v situaci, kdy bylo potřeba zpochybnit efekt staršího zavedeného léku s připravovaným nástupem léku nového. Vzpomeňme jen vlnu článků o „aspirinové rezistenci“, která se objevila „náhodou“ těsně před uvedením klopidogrelu či zcela nepřiměřené zdůrazňování myalgii/myopatií při léčbě statiny v době před nástupem inhibitorů PCSK9.

Vliv IPP na výskyt vaskulárních a dalších příhod – porovnání se stavem bez léčby

Jedna z prvních retrospektivních analýz poukazujících na možný negativní dopad léčby IPP na výskyt kardiovaskulárních onemocnění byla studie z roku 2013 (30). Během více než 10 let autoři sledovali v populaci provincie Ontaria výskyt infarktu myokardu a srdečního selhání během prvních týdnů léčby IPP. Kontrolou byl výskyt sledovaných jednotek v období bez podávání IPP u stejné populace. V období léčby IPP byl zaznamenán 80% vzestup výskytu infarktu myokardu (HR 1,8; CI 1,7–1,9), resp. 2 595 příhod proti 1 439 příhodám. Stejný byl i vzestup výskytu srdečního selhání. Zcela stejný, 80% vzestup příhod byl pozorován během obdobného 12týdenního užívání blokátorů H₂ receptorů (2 384 příhod proti 1 336 příhodám).

Graf 5. Pokles hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu při komedikaci IPP s jednotlivými perorálními antikoagulancii v databázi MEDICARE. Analýza dat od 1,6 milionu nemocných léčených jednotlivými antikoagulancii. Incidence hospitalizací vyjádřena počtem příhod na 10 000 pacient.roků. Podle (21)



Tab. 2. Statistická analýza celkové mortality a mortality podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H₂ (H₂RI) během 10 let sledování více než 200 000 pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs. Podle (37)

mortalita podle skupin	riziko při léčbě H ₂ RI vs. IPP
celková mortalita	HR 1,17 (CI 1,10–1,24)
vaskulární mortalita	HR 1,19 (CI 1,07–1,33)
onkologická mortalita	HR 1,18 (CI 1,03–1,35)
respirační mortalita	HR 1,05 (CI 0,94–1,24)
neurologická mortalita	HR 1,25 (CI 0,94–1,67)
nefrologická mortalita	HR 1,94 (CI 1,41–2,68)
mortalita na infekce	HR 1,66 (CI 1,21–2,35)

Výhodou této observace je kontrolní období, velký počet příhod a nezávislost zadavatelů studie na průmyslu. Naopak slabinou studie je absence údajů o konkomitantní léčbě – kolik probandů bylo léčeno klopidogrelem a kolik ASA. Častá léčba ASA by např. mohla vysvětlit vyšší výskyt koronárních příhod v obou skupinách – IPP i blokátorů receptorů H₂, u obou se může projevit nižší dostupnost ASA a nižší protidestičkový efekt při supresi žaludeční acidity.

Další velkou studii, tentokrát z Národního dánského registru, byla studie u 55 000 nemocných po infarktu myokardu (31). Část nemocných byla léčena ASA, část klopidogrelem. Sledován krátkodobý (3 týdny) efekt komedikace IPP na prognózu pacientů léčených klopidogrelem (s či bez ASA) či jinou protidestičkovou strategií, zejména samostatně ASA. V klopidogrelové větvi byl zvýšen výskyt velkých vaskulárních příhod téměř o třetinu (o 29 % při Coxově regresní analýze: HR 1,29; CI 1,17–1,42 a o 35 % při analýze užitím statistického párování PSM: HR 1,35; CI 1,22–1,45). V druhé větvi léčené ASA bylo zvýšení stejné (o 29 % dle regresní analýzy, HR 1,29; CI 1,21–1,37, resp. dle analýzy PSM o 45 %, HR 1,43; CI 1,34–1,53). Rozdíl patrný v obou větvích nezávisel na typu protidestičkové léčby, což je v souladu s tím, co bylo již řečeno o interakcích, tedy se skutečností, že inhibitory protonové pumpy snižují efekt jak kyseliny acetylsalicylové, tak klopidogrelu. Problémem této studie, vedle krátkého trvání, byly rozdíly (v komorbiditách a věku) v populaci s IPP a bez IPP. Nicméně efekt se neměnil ani po adjustaci.

Delší (4 měsíce trvající) a větší studie (250 000 probandů) na dané téma, tentokrát v populaci bez vaskulární anamnézy, tj. s nízkým rizi-