

kovým skóre, byla provedena u pojištěnců zdravotní pojišťovny USA (32). Zařazení byli probandi nově užívající IPP, kontrolní skupina bez IPP odpovídala věkem, rizikem, pohlavím apod. Sledován byl výskyt infarktu myokardu. Po 4 měsících od zahájení léčby IPP vzrostlo riziko infarktu myokardu o téměř 60 % (HR 1,58; CI 1,11–2,25), přitom v prvním týdnu léčby bylo riziko dokonce 4násobné (HR 4,61; CI 1,76–12,1). V absolutních číslech však bylo riziko velmi malé, jeden infarkt myokardu na každých 4000 léčených v prvních dnech IPP. Vzhledem k odpovídající charakteristice populace v obou větvích a velkému počtu probandů jsou data podporující negativní dopad léčby IPP na výskyt vaskulárních příhod věrohodná. Nicméně přínos léčby v tomto případě, tj. při velmi malém absolutním riziku atherotrombotické příhody, převyšuje riziko.

Pro úplnost je vhodné uvést i relativně malou studii (700 nemocných, 400 z nich bylo léčeno IPP), do které byli zařazení pacienti s ICHS léčení ASA či klopidogrelem, sledování 2–4 roky (33). Léčba IPP byla nezávislým faktorem zvyšujícím výskyt velkých vaskulárních příhod, úmrtí či srdečního selhání na dvojnásobek při Coxově analýze (HR 2,2; CI 1,2–4,2, $P < 0,007$). Stejně zvýšení bylo doloženo při použití metody statistického párování (HR 1,9; CI 1,04–3,5, $P < 0,028$). Malý počet probandů a rozdílné rizikové skóre v obou kohortách je hlavním nedostatkem této studie. Nicméně tato data ukazují, že v rizikové populaci, po koronární příhodě léčené protidestičkovou léčbou, mohou IPP riziko zvyšovat výrazně.

Poslední retrospektivní analýza, opět u nemocných s ICHS léčených v rámci sekundární prevence kyselinou acetylsalicylovou (neléčených klopidogrelem), došla k závěru, že léčba nezvyšuje výskyt vaskulárních příhod (34). Tato studie byla podobná studii předešlé, podobné byly i nálezy, jen nebylo dosaženo statistické významnosti. Byť článek vyšel v prestižním časopise, lze se závěrem, že léčba IPP je zcela bezpečná, polemizovat. Do studie bylo zařazeno necelé 300 pacientů v každé větvi, hodnocena byla data v průměru za 3 roky komedikace IPP. Výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE (IM, iktus a úmrtí z vaskulárních příčin) byl 21,4 % (294 příhod) ve skupině užívajících IPP a 13,5 % (231 příhod) ve skupině bez léčby. Výsledek, tj. o třetinu vyšší výskyt MACE při léčbě IPP, sice nebyl statisticky významný (HR 1,32; CI 0,8–2,4), ale velmi malý počet probandů nedovoluje závěr, že léčba IPP je stran KV rizika zcela bezpečná. Obdobný výsledek, tj. nesignifikantní nárůst o 1,3, byl nalezen pro celkovou mortalitu (HR 1,33; CI 0,9–1,9), konkrétně 15,9 % (201 úmrtí) proti 9 % (154 úmrtím). Na nesignifikantním rozdílu ve výskytu vaskulárních příhod se jistě podepsala skutečnost, že u 1,4 sledovaných nemocných chyběl údaj o příčině úmrtí, tj. údaj při hodnocení MACE zcela základní!

Shrme-li data srovnávající prognózu s léčbou IPP a bez léčby IPP, pak máme 3 velké studie provedené na desítkách až stovkách tisíc probandů a jednu malou studii o stovkách probandů, které dokládají významně vyšší kardiovaskulární riziko při léčbě inhibitory protonové pumpy (Graf 6). Relativní vzestup rizika příhody se pohyboval mezi 30 a 80 %. Absolutní vzestup byl v nízkorizikové populaci malý, NNH (number need to harm, tedy počet léčených, u nichž se objeví příhoda) se pohyboval v tisících. Naopak v populaci s pozitivní kardiovaskulární anamnézou se NNH pohyboval kolem 20. rok, tedy na každých 20 léčených IPP se objevila jedna příhoda ročně. Proti těmto studiím

stojí jedna studie, daleko menší (provedená na stovkách nemocných), navíc nemocných s neúplnými daty stran příčin úmrtí, která tvrdí, že je léčba IPP zcela bezpečná. Nicméně i v této studii je patrný trend ke zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod typu MACE.

Vliv IPP na výskyt vaskulárních a dalších příhod – porovnání proti léčbě blokátory histaminových receptorů H_2

Velmi důležité jsou studie srovnávající IPP s blokátory histaminových receptorů H_2 , tak je minimalizována chyba vzniklá odlišným výskytem vředové choroby, refluxní choroby apod., která se objevuje při porovnávání IPP s placebem, není-li užita metoda statistického párování.

Prvou studií srovnávající oba typy gastroprotektiv byla studie prospektivní, provedená z důvodů sledování farmakovigilance (35). Zařazení byli probandi z obecné americké populace (téměř 300 000 nemocných bez či s pozitivní kardiovaskulární anamnézou), kteří byli indikováni k léčbě jedním z obou gastroprotektiv pro refluxní chorobu gastroezofageální. Vzájemně byla porovnávána prognóza ve skupině léčených IPP, tak pro skupinu léčenou blokátory H_2 receptorů. Ve skupině léčené IPP bylo pětileté riziko kardiovaskulární mortality o 1,5 větší v porovnání s léčbou inhibitory histaminových receptorů (HR 1,19; CI 1,09–1,30). Efekt nebyl dán inhibicí bioaktivity klopidogrelu, po vyloučení pacientů užívajících klopidogrel (jen 6 % probandů) zvýšení kardiovaskulární mortality přetrvávalo.

Otázkou, zda je rozdíl mezi IPP a ostatními gastroprotektivy, konkrétně blokátory žaludečních histaminových receptorů H_2 , se zabývala zřejmě nejmohutnější analýza registru pojištěnců USA čítající 4,5 mil. osob (36). Vedle skutečně velkého počtu sledovaných probandů a nezávislosti zadavatelů studie (plátců zdravotní péče) je analýza cenná tím, že srovnává dvě gastroprotektivní strategie – IPP (3,7 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden ze 6 IPP) s blokátory H_2 receptorů (0,8 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden ze 4 inhibitorů H_2R). Vstupní data určující kardiovaskulární riziko byla v obou skupinách srovnatelná. Tato observační studie ukázala významné zvýšení frekvence infarktu myokardu o jednu pětinu (HR 1,21; CI 1,07–1,37) při léčbě IPP pouze v prvních 3 měsících léčby. V dalších měsících, až do doby 3 let, byla incidence infarktu myokardu v obou kohortách stejná. Výskyt dalších vaskulárních příhod nebyl sledován. Tato robustní data sice ukazují jen nevelký rozdíl v incidenci infarktu myokardu mezi oběma skupinami v prvních měsících léčby. Bohužel nejsou údaje o tom, jak pravidelně a jak dlouho byla léčiva užívána. Je pravděpodobné, že zpočátku, tedy v inkriminovaném prvním tříměsíčním období byla adherence k léčbě nejvyšší a s odstupem od iniciační preskripce mohla s ústupem potíží klesat.

Třetí, byť stran počtu sledovaných pacientů menší studie (ve skupině PPI bylo více než 150 000 nových uživatelů, ve skupině blokátorů H_2R více než 50 000 nově užívajících) srovnávala obě skupiny po dobu užívání až 10 let (37). Předností této studie bylo jak dlouhodobé sledování, přesné sledování preskripce, vysoká kvalita registru (US Department of Veterans Affairs) i rozdělení mortality podle příčin. Demografická charakteristika, tj. prevalence rizikových faktorů aterosklerózy, indikace léčby (vředová choroba či gastroezofageální reflux), byla ve všech těchto bodech srovnatelná. Stejně jako v předchozí studii byla sledována mortalita při léčbě IPP a blokátory H_2 receptorů. Analýza dat byla provedena s aspektem získání informací o mortalitě (celkové i podle