

příčin) v obou větvích. Rozdíly ve výskytu jsou uvedeny v grafu a statistická analýza v Tab. 2 a v Grafu 7. Je patrna mírná, ale významně vyšší celková mortalita (zvýšení o 17 %) při léčbě IPP, v absolutních číslech 45 úmrtí na 1 000 léčených pacientů. Podobně stoupla kardiovaskulární mortalita o 19 %, resp. o 17 úmrtí na 1 000 léčených. Úmrtí na onkologická onemocnění rovněž významně stoupla o 18 % (o 13 úmrtí na 1 000), na infekční a parazitární onemocnění o 66 % (o 4 na 1 000) či na onemocnění genitorurinární o 94 % (o 6 na 1 000). V případě nádorů byl exces na vrub karcinomu žaludku, v případě genitourinárním se jednalo především o úmrtí na renální selhání (37).

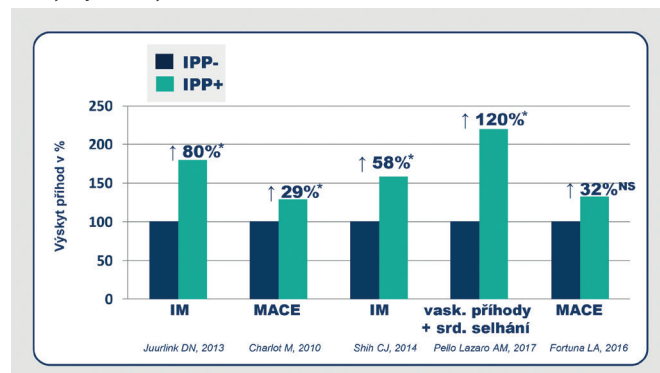
Z analýzy dat předložených 3 studií vyplývá, že léčba IPP je v porovnání s léčbou blokátory histaminových receptorů H_2 zatížena mírným (asi 20%), nicméně významným vzestupem úmrtnosti (Graf 8). Toto zjištění má větší váhu než srovnání IPP proti absenci léčby. Při tomto srovnání je zachována zásada porovnatelného výskytu komorbidit i obdobného kardiovaskulárního rizika v obou větvích. Ve studiích porovnávaných léčbu IPP proti její absenci byla indikace gastroprotektiva zejména z důvodu prevence gastrointestinálního krvácení při antitrombotické léčbě. Naopak, při srovnání IPP s blokátory receptorů H_2 bylo indikací postižení horní části trávicího traktu. V prvním případě je pravděpodobná spoluúčast lékových interakcí na úrovni IPP a protidestičkové léčby, při srovnání s blokátory receptorů H_2 je významný podíl lékových interakcí méně pravděpodobný. Předložené studie sice nejsou randomizované, nicméně homogenní nález 20% zvýšení vaskulární mortality či infarktu myokardu je podán ve třech nezávislých registrech. Analyzovaná populace stovek tisíc až milionů pacientů je obrovská, výsledky není možno jen tak zavrhnout.

Co vyplývá z předložených dat?

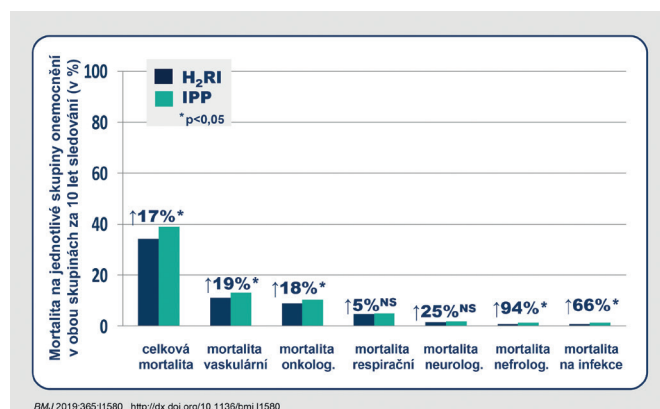
Na začátku tohoto článku byly položeny tyto otázky: Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu? Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortalitu? Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality? Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen? Jaké jsou odpovědi?

Navzdory negativnímu vyznění randomizované studie COMPASS – pantoprazol, kdy komedikace IPP s antikoagulanciem, s protidestičkovým lékem či s jejich kombinací nedoložila snížení krvácení do trávicího traktu, je protektivní efekt IPP vysoce pravděpodobný. Velké observační studie – jak u nemocných léčených duální protidestičkovou léčbou, tak s perorálními antikoagulancii – efekt, tj. snížení gastrointestinálního krvácení řádově o třetinu, dokládají. Nutno jen zdůraznit relativně malý benefit, kdy se hodnoty NNT k zabránění jedné hemoragické příhodě pohybují ve stovkách léčených. Problémem je i významné riziko lékových interakcí vedoucích k významnému poklesu účinku antitrombotika (konkrétně kyseliny acetylsalicylové, klopidogrelu či dabigatranu). Farmakoekonomický pohled také není příznivý. Navíc je oprávněně podezření na negativní vliv IPP na prognózu léčených, zejména na vyšší výskyt velkých cévních příhod. Odpověď na otázku „Jsou inhibitory protonové pumpy účinné v profylaxi krvácení do trávicího traktu?“ je tedy pozitivní. Nicméně prostor pro skutečně racionální komedikaci IPP s antitrombotiky v indikaci

Graf 6. Porovnání výskytu významných vaskulárních příhod v kohortě léčených a neléčených IPP v jednotlivých studiích. Uvedeny jsou primární ukazatele efektu tak, jak byly v dané studii definovány. Při více typech statistického zpracování uvedena hodnota dle Coxovy multifaktorální analýzy. S výjimkou jedné studie je patrné zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod ve zbývajících čtyřech. Podle (30–34)



Graf 7. Srovnání celkové mortality a mortality podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H_2 (H2RI) během 10 let sledování více než 200 000 pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs. S výjimkou neurologických a respiračních onemocnění je patrná vyšší mortalita při léčbě IPP na vaskulární, onkologická, nefrologická onemocnění či úmrtí na infekční choroby. Podle (37)



snížení rizika krvácení je velmi omezený. V tomto duchu lze odpovědět i na otázku „Nezneužíváme inhibitory protonové pumpy v indikacích, kde jejich efekt není jednoznačně doložen?“ U nemocných s nízkým rizikem hemoragické příhody přináší IPP malý zisk. Negativní působení pak velmi pravděpodobně benefit převyší.

Také odpověď na další dvě otázky: „Nemají inhibitory protonové pumpy negativní vliv na výskyt vaskulárních příhod a mortality?“ a „Jaké mechanismy by mohly zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod a mortality?“ nutno řešit najednou. Pravděpodobnost, že IPP – jak při srovnání se stavem bez léčby, tak proti jiným gastroprotektivům – zvyšují riziko vaskulárních příhod, je vysoká. Data z mnoha studií založená na stovkách tisíc pacient.roků jsou sice observačního charakteru, nicméně výsledek je ve všech stejný. V porovnání se stavem bez IPP je riziko velkých vaskulárních příhod zvýšeno nejméně o 1,3, v porovnání s léčbou blokátory receptorů H_2 je zvýšeno asi o 1,5. V absolutních číslech je zvýšení malé u nízkorizikové populace, naopak výrazně zvýšené u osob s vysokým rizikem příhody. Hodnota NNH se pohybuje od stovek při vstupním riziku nízkém do desítek při riziku vysokém.