

Příčin, proč může dojít ke zvýšení incidence velkých vaskulárních příhod při komedikaci IPP s antitrombotickou léčbou, je více. Nezanedbatelný podíl mají pravděpodobně lékové interakce snižující antitrombotický efekt. Konkrétně se podílí nižší bioaktivace klopidogrelu a nižší absorpce kyseliny acetylsalicylové či dabigatranu při léčbě IPP. Naopak blokátory receptorů H_2 neovlivňují bioaktivaci klopidogrelu vůbec a absorpci kyseliny acetylsalicylové a dabigatranu méně. Vzestup pH je totiž menší a krátkodobější než při podávání IPP.

Proč je nárůst vaskulárních příhod při léčbě IPP proti stavu bez IPP větší než při srovnání s blokádou receptorů H_2 , není jasné. Jednou z možností je vlastní indikace IPP. Tou je léčba a profylaxe vředové choroby, eradikace helicobakterové infekce a gastroezofageální reflux. Tedy vesměs onemocnění provázené chronickým zánětem (ezofagitida a gastritida). Řada chronických zánětlivých onemocnění je spojena s aktivací aterogeneze a trombogeneze a vyšším výskytem vaskulárních příhod. Vedle periodontitidy, revmatoidní artritidy to platí též pro gastritidu (38). Prevalence ICHS je u nemocných s atrofickou gastritidou dvojnásobná než u osob bez ní. Stejná vazba je mezi koronárním postižením a infekcí *Helicobacter pylori* (39). Tento vztah může přispět k vysvětlení vyšší incidence vaskulárních příhod při léčbě IPP v porovnání se stavem bez léčby pouze u nemocných indikovaných ke gastroprotektice z důvodů postižení horní části trávicího traktu. Nevysvětlí však rozdíl při indikaci IPP jako komedikace s antitrombotiky. Nevysvětlí ani rozdíl v prognóze mezi IPP a inhibitory receptorů H_2 při aplikaci pro vředovou chorobu či gastroezofageální reflux.

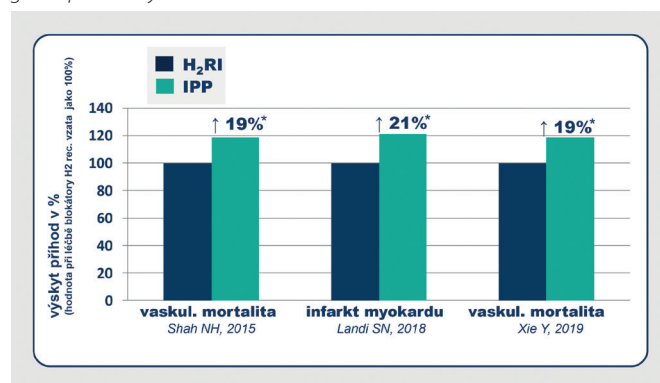
Předložená fakta mohou někoho překvapit, někoho přivést k zamyšlení, zda přece jen není na negativním efektu IPP na prognózu kousek pravdy, či v někom vzbudit dojem „šíření poplašné zprávy“. Vždyť všichni inhibitory protonové pumpy důvěrně známe, patří ke skutečným pilířům moderní farmakoterapie a je jimi v zemích našeho socioekonomického regionu léčeno nejméně 10 % populace. Navíc renomované učebnice farmakologie udávají, že IPP jsou dobře tolerovány, maximálně se může objevit bolest hlavy, průjem či exantém (40). Jak by tedy bylo možné, že by takto „zasloužilá“ léková skupina mohla mít i svou „třináctou komnatu“?

LITERATURA

- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Pantoprazole to Prevents Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; DOI <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
- Hussaarts GAM, Marijn Veerman GD, Jansman FGA et al. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1–34.
- Makunts T, Cohen IV, Awdishu L Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Scientific Reports* 2019; 9: 2282.
- <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39335-7>
- Wedemeyer RS, Blume H Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201–211.
- Strand DS, Kim D, Peura DA 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017; 11(1): 27–37.
- Ziyaga T, Chang SY, Chen C et al. Evaluation of Six Proton Pump Inhibitors As Inhibitors of Various Human Cytochromes P450: Focus on Cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Disposition* 2012; 40: 1698–1711.
- Li L, Geraghty OC, Mehta Z et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 390: 490–499.
- Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2017; 33: 619–623.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47–59.
- Bolek T, Samoš M, Stanciaková L et al. The Impact of Proton Pump Inhibition on Dabigatran Levels in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Ther* 2017; Apr 25. doi: 10.1097.MJT.0000000000000599 https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
- Bultas J Kyselina acetylsalicylová - stále neotřesitelné postavení i v roce 2018? *Remedia* 2018; 28: 127–136.
- Bultas J, Karetová D Enterosolventní forma kyseliny acetylsalicylové - ano, či ne? *Remedia* 2017; 27: 145–151.
- Charlot M, Grove EL, Hansen PR et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917.
- Demcsak A, Lantos T, Balint ER et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018; 9: 1550.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Graf 8. Porovnání vaskulární mortality a infarktu myokardu v kohortě léčených blokátory histaminových receptorů H_2 a léčených IPP v jednotlivých studiích (35–37). Uvedeny jsou primární ukazatele efektu v dané studii. Ve všech studiích je patrné zvýšení výskytu vaskulární mortality či infarktu myokardu. Ve studii mající za primární ukazatel efektu infarkt myokardu byla vyšší incidence jen v prvních 3 měsících, dále nebyl rozdíl mezi oběma gastroprotektivy



Regulace biologických funkcí je složitý a jen částečně objasněný děj. Vzájemné vazby, nám většinou skryté, jsou daleko častější, než zpravidla tušíme. Proto farmakologický zásah nemusí mít jen jednoduchý vztah, např. inhibice protonové pumpy – gastroprotektice. Protonová pumpa je přítomna ve více tkáních, takže se její blokáda projeví globálně. Navíc vlastní molekula léčiva nemusí mít jen jedno účinné místo – farmakofor, ale může působit pozitivně či negativně i na zcela vzdálených místech. Připomeňme např. karcinogenní působení řady léčiv či jako pozitivní příklad uvedme významný antibiotický efekt protidestičkového léčiva – tikagreloru. Podobně komplikované vztahy jsou ve vztahu mezi systémy kontrolujícími absorpci, aktivaci, degradaci a eliminaci cizorodých látek v organismu, tedy i léčiv. Mějme proto pokoru a nemysleme si, že to, co jsme se kdysi naučili či posbírali za své praxe, platí absolutně. Někdy je nutno respektovat i data, která nám nezapadají do zavedeného pořádku. Doufejme, že i tento přehled povede k zamyšlení.