

Inhibitory protonové pumpy a jejich kombinace s protidestičkovými léčivy. Fakta a mýty.

Mgr. Josef Malý^{1,2}, Mgr. Martin Doseděl¹, MUDr. PharmDr. Kamil Rudolf, Ph.D.^{1,3}

¹ *Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové*

² *Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice v Motole, Praha*

³ *II. Interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové*

DRP: Riziko snížení antiagregační účinnosti klopidogrelu při podání inhibitorů protonové pumpy (PPI).

Klopidogrel je protidestičkové léčivo používané pro prevenci trombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem, dále u pacientů intervenovaných pro infarkt myokardu, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo akutní ischemii v rámci ischemické choroby dolních končetin.

Klopidogrel je prodrug a přibližně 1/5 jeho přeměny je závislá na cytochromu P450, konkrétně CYP2C19 a v menší míře na CYP3A4. PPI jsou v praxi velmi často předepisovaná léčiva používaná u tzv. „acid-related diseases“. Jednotlivé PPI mohou v různé míře ovlivňovat aktivitu uvedených izoforem CYP.

V posledních letech se objevují zprávy ukazující na možné zvýšení rizika trombotických příhod u pacientů užívajících vedle klopidogrelu i některý z inhibitorů protonové pumpy. Na tuto skutečnost zareagovali vedle odborných společností i odpovědné lékové agentury (FDA, EMA, SÚKL). Závěry dosud provedených studií se v různé míře promítly do doporučení pro klinickou praxi, dílčích změn doznaly i některé „Souhrny údajů o přípravku“. Dosud však nepanuje jasná shoda týkající se skutečné klinické závažnosti a managementu této potenciální lékové interakce.

Ve sdělení budou v kontextu dosud publikovaných poznatků diskutovány skutečnosti, které mohou v různé míře přispívat ke snížení nebo naopak zvýšení rizika selhání protidestičkové terapie. Zdá se, že svoji roli hraje volba konkrétního PPI, věk pacienta, jeho komorbidity, další užívaná léčiva, genetická predispozice (polymorfismus CYP2C19), alternativní metabolické cesty klopidogrelu, rezistence na klopidogrel nebo compliance pacienta. Nabídnuty budou možnosti řešení této lékové interakce z pohledu farmaceuta.

Literatura

1. Blume H, Donath F, Warnke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29(9):769-84.
2. Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 22;54(13):1149-53.
3. Gaglia MA Jr, Waksman R. Proton pump inhibitors and clopidogrel. *Cardiovasc Ther.* 2010 Jun;28(3):169-76.
4. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009 Mar 4;301(9):937-44.
5. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. Effects of Proton Pump Inhibitors on Adverse Gastrointestinal Events in Patients Receiving Clopidogrel: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2011 Jan 1;34(1):47-57.
6. Oyetayo OO, Talbert RL. Proton pump inhibitors and clopidogrel: is it a significant drug interaction? *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jul;9(4):593-602.
7. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 Dec;8(12):2624-41.

8. Tran M, Tafreshi J, Pai RG. Combination of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: Implications for Clinicians. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2010 Dec;15(4):326-37.

Práce byla podpořena grantem SVV-2010-261-004.