

M. Venerito ■ A. Kandulski ■ P. Malfertheiner

# Gyomorvédelem vagy kardioprotekció?

Kommentár: Dr. Kancz Sándor

Az acetil-szalicilsav (ASA) kis dózisainak tartós szedése kétszeresére–négyeszeresére növeli a felső gasztrointesztinális vérzés kockázatát. További kockázatnövelő tényező, ha a beteg az ASA mellett clopidogrelt is szed. A protonpumpagátlók (PPI) és a clopidogrel közti lehetséges kölcsönhatás miatt mind az európai, mind az amerikai gyógyszerhatóság figyelmeztetést tett közlé a két gyógyszer párhuzamos alkalmazásának veszélyeiről. Dolgozatukban a szerzők áttekintik az egy és a két trombocitaaggregáció-gátlót szedő betegek gasztroprotektív gyógyszerelésének irodalmát, hangsúlyozva: nincsenek egyértelmű *in vivo* bizonyítékok arra, hogy a protonpumpagátlók klinikailag jelentősen rontanák a clopidogrel hatásosságát, a két gyógyszer szedésének időbeli elkülönítése azonban hasznos lehet.

**KULCSSZAVAK:** CLOPIDOGREL, GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK, PROTONPUMPAGÁTLÓK, TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS

**A** kardiiovaszkuláris események szekunder prevenciójának standard eszköze az élethosszig tartó acetil-szalicilsav (ASA-) terápia.<sup>2</sup> Az ASA rendszeres szedése azonban növeli annak kockázatát, hogy vérzés alakul ki az emésztőrendszer felső szakaszán.<sup>44</sup> Kettős támadáspontú trombocitaaggregáció-gátlás (TAGG) esetén (ASA, clopidogrel) még nagyobb a felső gasztrointesztinális vérzés kockázata.<sup>17</sup>

A protonpumpagátlóknak (PPI) elsősorban a gastrooesophagealis reflux betegség (GORB) kezelésében, antibiotikumok mellett adva a *Helicobacter pylori* eradikációjában, továbbá (nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel [NSAID] együtt adva) a peptikus fekély kezelésében és megelőzésében van szerepük. Ha fennállnak olyan kockázati tényezők, amelyek a beteget felső emésztőrendszeri vérzésre hajlamosítják – ide tartozik a párhuzamos

clopidogrel-kezelés is –, az a tartósan ASA-t szedő beteg tartós PPI-kezelésének további javallata.<sup>4,22,43</sup>

Egyidejű PPI-kezelés mellett a clopidogrel TAGG hatását korlátozottan találták, bár ezzel ellentétes megfigyelések is vannak.<sup>3,10,13,15,16,19,21,31,32,33</sup> Több retrospektív vizsgálatban is úgy találták, hogy coronaria-sztent beültetése után PPI és clopidogrel egyidejű adása mellett nagyobb a halálozási arány.<sup>10,13,19,21,32</sup> E vizsgálatok szerzőinek következtetése szerint a nagyobb halálozás a clopidogrel által közvetített TAGG PPI okozta csökkenésére vezethető vissza.<sup>16</sup> Ezért a clopidogrel és a PPI együttlására vonatkozóan figyelmeztetést adtak ki.<sup>9,40,41</sup>

Írásunk kritikus vizsgálatot követően képet ad a PPI–clopidogrel kölcsönhatásokra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokról. Megpróbálunk klinikai ajánlásokat megfogalmazni a tartós ASA-kezelésben, illet-

ve clopidogrellel kiegészített kettős TAGG-ban részesülő, ugyanakkor fokozott gasztrointesztinális kockázatnak kitett betegek PPI-vel történő gyomorvédelmét illetően.

## Acetil-szalicilsav és protonpumpagátlók

Az ASA napi rendszerességgel történő szedése 2–4-szeresére növeli a felső gasztrointesztinális vérzés kockázatát.<sup>2</sup> A következő kockázati tényezők megléte esetén szükséges a tartós ASA-kezelést PPI adásával kiegészíteni:<sup>4,11,43</sup>

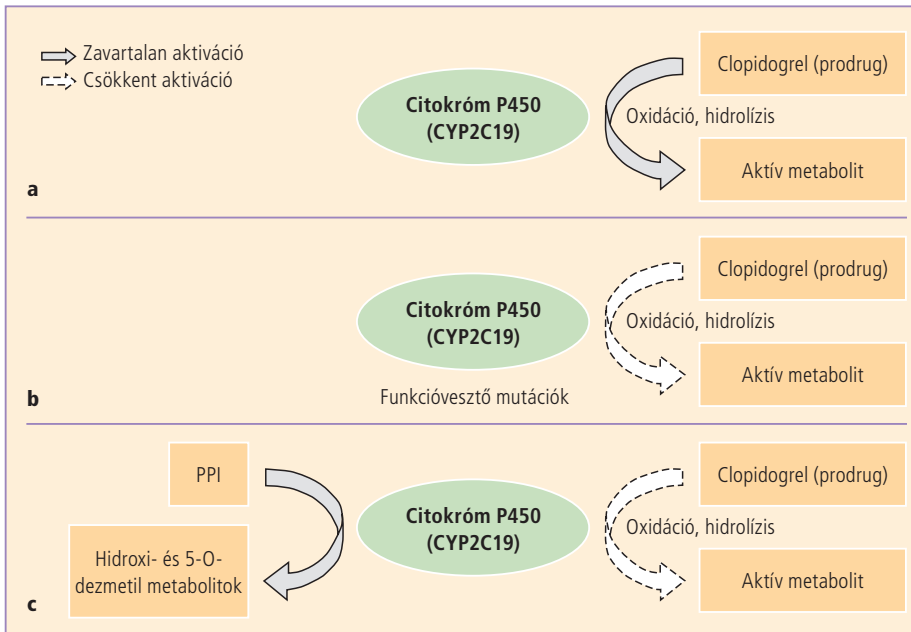
- fekély a kórtörténetben;
- nemrég lezajlott GI vérzés;
- orális antikoaguláns, NSAID, clopidogrel vagy kortikoszteroid egyidejű szedése;
- életkor  $\geq 60$  év.

Két véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatban kiújuló GI vérzéssel küzdő betegeknek adtak ASA-t esomeprazollal kiegészítve vagy clopidogrelt önmagában. A clopidogrel szedése mindkét vizsgálatban összefüggést mutatott a vérzés szignifikánsan gyakoribb kiújulásával.<sup>5,25</sup> Vagyis a felső GI vérzés megelőzése céljából nem tanácsos ASA-ról clopidogrel monoterápiára váltani.

## Kettős trombocitaaggregáció-gátlás és protonpumpagátló kezelés

A clopidogrellel és ASA-val történő kettős TAGG a coronaria-sztent beültetését követő resztenózis vagy sztenttrombózis megelőzésének általánosan használt terápiája.<sup>16</sup> Elektív

<sup>1</sup>OTTO VON GUERICKE EGYETEM, MAGDEBURG, Gasztroenterológiai, Hepatológiai és Infektológiai Klinika



1. ábra. A clopidogrel citokróm P450 (CYP2C19) általi aktivációjának sémás ábrázolása. (a) A clopidogrel CYP2C19 általi aktivációja rendes körülmények között. (b) A clopidogrel csökkent metabolizációja és aktivációja funkcióvesztő mutáció fennállása esetén. (c) A clopidogrel csökkent aktivációja egyidejű PPI-szedés esetén az azonos enzimért való versengés következtében

perkután coronaria-intervenció (PCI) esetén a sztent típusától függően 4 héttől (csupasz fémsztent) legalább 12 hónapig (gyógyszerkibocsátó sztent) terjedő időtartamig célszerű kettős TAGG-t alkalmazni. Ezenkívül akut coronaria-szindróma (ACS) esetén másodlagos prevencióként legalább 12 hónapos kettős TAGG-t ajánlanak.<sup>1,42,45</sup> Egy dán vizsgálat eredményei szerint az egyidejű ASA- és clopidogrel-kezelés a GI vérzés kockázatának lényeges megemelkedésével jár (esélyhányados [OR]: 7,4; 95%-os MT 3,5–15).<sup>17</sup> A GI vérzés megelőzésére a kettős TAGG kezelésben részesülő betegek számára az American College of Cardiology Foundation (ACCF), az American College of Gastroenterology (ACG) és az American Heart Association (AHA) 2008-ban publikált közös irányelve a kezelés PPI-vel történő kiegészítését ajánlja.<sup>4,6,11,27</sup>

Több, 2008–2009-ben publikált retrospektív kohorszvizsgálat és *ex vivo* elemzés eredményei azt sugallják, hogy PPI adása mellett a clopidogrel aktivitása, illetőleg hatásossága

csökken.<sup>16,19,21,32,36,38</sup> Ezek alapján az EMA 2009 májusában állásfoglalást adott ki, amely óva int attól, hogy clopidogrel mellett PPI-t használjunk, kivéve ha ez klinikailag mindenképpen indokolt.<sup>9</sup> Az FDA 2009 novemberében ajánlásában úgy fogalmazott, hogy kerülendő a clopidogrel és az omeprazol, illetve annak enantiomerje, az esomeprazol együttdadása.<sup>41</sup> A vitatható adatok miatt a kérdés további tisztázást igényel.

A következőkben a clopidogrel farmakodinamikájának és farmakokinetikájának központi kérdéseit, a PPI-vel történő együttdadásakor fellépő kölcsönhatást és annak klinikai jelentőségét vesszük górcső alá a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján.

### Citokróm P450-polimorfizmusok és a clopidogrel-függő vérlemezke-aggregáció

A clopidogrel prodrugból aktív metabolitokká alakulása CYP-függő májbeli metabolizmus révén megy végbe.<sup>18</sup> A kulcsszerepet játszó izoenzim

(CYP2C19) funkcióvesztő polimorfizmusai összefüggést mutatnak a clopidogrel csökkent aktivációjával és a következményesen alacsonyabb antiaggregációs hatással,<sup>12,20,29</sup> valamint a súlyos kardiovaszkuláris események kialakulásának fokozott kockázatával.<sup>8,39</sup> Különösen gyógyszerkibocsátó sztent beültetése után figyelték meg, hogy legalább egy CYP2C19\*2 allél megléte esetén nagyobb az egy éven belül kialakuló szív-ér rendszeri megbetegedések kockázata: az elsődleges végpontokhoz (akut myocardialis infarktus, halál) tartozó relatív házárd 7,8-nak (95%-os MT: 1,5–40,3) adódott.<sup>39</sup> Az 1. ábrán vázlatosan bemutatjuk, miként vezet egy funkcióvesztő mutáció a clopidogrel csökkent aktivációjához.

A CYP2C19 gén különböző – a clopidogrel csökkent metabolizációjához és aktivációjához vezető – funkcióvesztő mutációi eltérő penetranciát mutatnak az egyes népcsoportokon belül.<sup>37</sup> A kínaiak, a japánok és az indiaiak 25–35%-a hordozza a CYP2C19 gén valamilyen funkcióvesztő mutációját, az afrikaiak körében ez az arány 17%, az európaiaknál pedig 10–15%.<sup>34</sup> A fent említett CYP2C19-polimorfizmusok mellett az ADP-receptor (P2Y12) polimorfizmusai is felelősek az ACS-en átesett, clopidogrel-kezelés alatt álló betegek egy részénél megfigyelhető elhúzódó, nagyfokú vérlemezke-aggregációért.<sup>28</sup>

## A protonpumpagátlók és a clopidogrel lehetséges kölcsönhatása – *ex vivo* adatok

A legtöbb PPI különböző mértékben ugyan, de a CYP2C19 izoenzim révén metabolizálódik. Ezen alapul az a farmakológiai hipotézis, hogy a prodrug csökkent mértékben alakul át aktív tiometabolitá, aminek következtében nő a kiújuló sztenttrombózis kockázata (1/c ábra). Gilard és mtsai két *ex vivo* vizsgálatának adatai arra utalnak, hogy az omeprazol negatívan befolyásolja a clopidogrel aggregációgátló hatását.<sup>14,15</sup> Siller-Matula és mtsai prospektív vizsgálatukban a pantoprazolra és az esomeprazolra nézve kizárták ezt.<sup>36</sup> Small és mtsai 2008-ban publikált munkájukban bizonyították, hogy a lansoprazol együttadása semmilyen hatást nem gyakorol a clopidogrel farmakodinamikájára és farmakokinetikájára.<sup>38</sup> A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján elmondható, hogy omeprazol és clopidogrel együttadá-

sakor nagy annak a valószínűsége, hogy gyógyszerkölcsönhatás alakul ki, aminek következtében megszűnik a clopidogrel trombocita-aggregációt gátló hatása. A fent említett két *ex vivo* vizsgálat azonban cáfolja azt a feltételezést, hogy ez minden PPI-re jellemző osztályhatás lenne (1. táblázat).

## Klinikai bizonyítékok a clopidogrel antiaggregációs hatásának PPI-függésére

A 2. táblázatban tüntetjük fel, hogy milyen hatással van a clopidogrel-kezelésben részesülő betegek szív-ér rendszeri szövődményeinek kockázatára a PPI-szedés. A legtöbb retrospektív vizsgálat azt igazolta, hogy a clopidogrel trombocitagátló hatását korlátozhatja a PPI-kezelés.<sup>10,13,19,21,32</sup> Feltűnő azonban, hogy a PPI-t is szedő betegek jellemzően idősebbek és társbetegségeik is vannak (pl. diabetes, akut szívinfarktus vagy bypass műtét utáni állapot, perifériás artériás

elzáródás, tüdő- vagy vesebetegség), vagyis e csoportokban jelentős a negatív torzítás.<sup>19,21</sup>

Két olyan vizsgálat szerint, amelyet coronaria-szent beültetését követő clopidogrel-kezelés alatt álló betegeken végeztek, a PPI-szedés összefüggést mutat a jelentős kardiovaszkuláris események (bármely okból bekövetkezett halál, akut szívinfarktus, újabb PCI vagy sztenttrombózis) nagyobb kockázatával.<sup>10,13</sup> Ugyanakkor Gaglia és mtsai eredményei szerint a sztenttrombózis kialakulását illetően semmilyen különbség nem észlelhető a clopidogrellel és PPI-vel, illetve a csak clopidogrellel kezelt betegek között.<sup>13</sup>

A fenti retrospektív vizsgálatok eredményeit azonban a TRITON-TIMI-38 vizsgálatban nem tudták megerősíteni.<sup>31</sup> A TRITON-TIMI-38 kettős vak, prospektív, véletlen besorolásos, III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 13 608, akut coronaria-szindróma miatt PCI-n átesett beteget kezeltek prasugrellel vagy clopidogrellel.<sup>30</sup>

**1. táblázat.** Vérlemezke-aggregáció *ex vivo* analízise clopidogrel és különböző protonpumpagátlók (PPI) együttadása esetén – az osztályhatás kizárása. Omeprazol és clopidogrel egyidejű szedésekor nagyobb a kölcsönhatás kialakulásának lehetősége, így a clopidogrel trombocitaaggregáció-gátló hatása elveszhet. Nem igazolódtott, hogy ezt a hatást minden PPI kiváltaná

Szerző	Vizsgálat típusa	Vizsgálat jellegzetessége	Módszer	PPI	Eredmény
Gilard és mtsai <sup>7</sup>	Prospektív, placebo-kontrollos	PCI utáni állapot	VASP/PRI	Omeprazol	PRI placebo: 39,8% PRI omeprazol: 51,4%*
Siller-Matula és mtsai <sup>25</sup>	Prospektív, kontroll-csoportos	PCI utáni állapot n=300	VASP/PRI Aggrometria	Esomeprazol, pantoprazol	PRI PPI: 49% vs. PRI non-PPI: 51%, n. sz. PRI pantoprazol: 50% PRI esomeprazol: 54%
Small és mtsai <sup>26</sup>	Prospektív, keresztelt elrendezés Prasugrel Clopidogrel +/- lansoprazol	Egészséges önkéntesek	Aggrometria/IPA farmakokinetika	Lansoprazol	IPA, n. sz.

IPA (inhibition of platelet aggregation): trombocitaaggregáció-gátlás; n. sz.: nem szignifikáns; PCI: perkután coronaria-intervenció; PPI: protonpumpagátló; PRI: trombocita- (platelet) reaktívási index; VASP: vazodilatátor stimulálta foszforprotein foszforiláció assay; \* $p < 0,0001$

A randomizáció során 4529 beteg (33%) került a PPI-vel kezelt csoportba. A többváltozós Cox-analízis során a tienopiridinnel (clopidogrellel vagy prasugrellel) kezelt körében nem találtak összefüggést a PPI-szedés és az elsődleges végpont (halál, akut szívinfarktus vagy apoplexia) kockázata között. A PPI-kezelés a sztenttrombózis kialakulását sem

befolyásolta.<sup>31</sup> Clopidogrellel vagy prasugrellel kezelt betegek körében a kardiovaszkuláris kockázat növekedésével fennálló független kapcsolatot az egyes PPI-kre (pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol), illetve a H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákra vonatkozó alcsoportanalízis sem tudott kimutatni. Még a CYP2C19\*2 allél funkcióvesztő mu-

tációit bizonyítottan hordozó betegek számára sem járt fokozott kockázattal az elsődleges végpont elérésére nézve a kiegészítő PPI-kezelés.

A prospektív, kettős vak, véletlen besorolásos COGENT-1 vizsgálatban ASA-kezelésben részesülő betegek kaptak CGT-2168-at (clopidogrelt és omeprazolt) vagy clopidogrelt önmagában. A két csoportot a CGT-

**2. táblázat.** Clopidogrel és protonpumpagátló (PPI) együttadása esetén jelentkező szív-ér rendszeri szövődmények. A legtöbb retrospektív vizsgálat szerint a PPI szedése gyengítheti a clopidogrel trombotagátó hatását. A prospektív vizsgálatok ugyanakkor semmiféle kapcsolatot nem mutattak ki a PPI-szedés és a fokozott kardiovaszkuláris kockázat között

Szerző	Vizsgálat típusa	Betegek jellemzői	Végpont	Esetszám	Eredmények (95%-os MT)
Ho és mtsai <sup>8</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat	AMI utáni állapot vagy instabil angina pectoris	Halál vagy újabb kórházi felvétel AMI vagy instabil angina pectoris miatt	PPI: 5244, PPI nélkül: 2961	OR =1,25 (1,11–1,41) Omeprazol OR: 1,24 (1,08–1,41) Rabeprazol OR: 2,83 (1,46–4,09)
Juurlink és mtsai <sup>9</sup>	Retrospektív eset-kontroll vizsgálat	> 65 éves, AMI utáni állapot	Halál vagy újabb kórházi felvétel AMI miatt	Esetek: 734 (PPI: 194); kontrollok: 2057 (PPI: 424)	OR=1,27 (1,03–1,57) Pantoprazol OR: 1,02 (0,7–1,47) Egyéb PPI OR: 1,40 (1,10–1,77)
Rassen és mtsai <sup>10</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat	≥65 éves, ACS vagy PCI utáni állapot	Újabb kórházi felvétel AMI miatt vagy re-PCI vagy halál	PPI: 3996, PPI nélkül: 14569	Hd-PS alapján számolt RR: 1,22 (0,99–1,51)
Evanchan és mtsai <sup>11</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat	AMI-t követő sztentbeültetés utáni állapot	AMI	PPI: 1369, PPI nélkül: 4425	OR: 1,78 (1,55–2,07)
Gaglia és mtsai <sup>12</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat	Szentbeültetés utáni állapot	Bármilyen okú halál, AMI, re-PCI vagy sztenttrombózis	PPI: 318, PPI nélkül: 502	HR: 1,8 (1,1–2,7)
Ray és mtsai <sup>13</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat	AMI utáni állapot, instabil angina pectoris vagy PCI utáni állapot	Halálos vagy nem halálos kimenetelű AMI, apoplexia, kardiovaszkuláris halálozás	PPI: 7593, PPI nélkül: 13 003	Teljes kohorsz HR: 0,99 (0,82–1,19) PCI utáni állapot alcsoport HR: 1,01 (0,76–1,34)
O'Dhonogue és mtsai <sup>14</sup>	Retrospektív kohorszvizsgálat véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat keretein belül	ACS, sztentbeültetés utáni állapot	AMI, apoplexia, kardiovaszkuláris halálozás	PPI: 2257, PPI nélkül: 4538	HR: 0,94 Omeprazol HR: 0,91 (0,76–1,15) Lansoprazol HR: 1,00 (0,63–1,59) Esomeprazol HR: 1,07 (0,75–1,52) Pantoprazol HR: 0,97 (0,75–1,24)
Bhatt és mtsai <sup>15</sup>	Véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálat	ACS, sztentbeültetés utáni állapot	AMI, apoplexia, ACVB, re-PCI, kardiovaszkuláris halálozás	PPI (omeprazol): 1801, placebo:1826	HR: 1,02 (0,70–1,51) (omeprazol)

ACS: akut coronaria-szindróma; AMI: akut myocardialis infarktus; PCI: perkután coronaria-intervenció; ACVB: aorto-coronariás vénás bypass; PPI: protonpumpagátló; OR: esélyhányados; HR: relatív házard; RR: relatív kockázat; hd-PS (high-dimensional propensity score): sokdimenziós hajlandósági mutató

2168 biztonságossága, hatásossága, valamint a GI vérzések és tünetekkel járó fekélyek megelőzése alapján vetették össze. A vizsgálat másodlagos célja az volt, hogy felmérjék a PPI és clopidogrel együttadásának kardiavaszkuláris biztonságosságát. Bár a vizsgálat a szponzor viszszaértése miatt idő előtt véget ért, az addig összegyűlt adatok szerint a kardiavaszkuláris események vagy a szívinfarktus kockázata tekintetében nem volt különbség a CGT-2168 alkalmazása és a clopidogrel monoterápia között,<sup>3</sup> bár CGT-2168-kezelés mellett jóval ritkábban léptek fel emésztőrendszeri szövődmények.

Mind a TRITON-TIMI-38, mind a COGENT-1 eredményei azt igazolják, hogy a clopidogrel és egyes PPI-k kölcsönhatása a kardiavaszkuláris szövődmények gyakoriságát illetően a klinikai gyakorlatban semmilyen jelentőséggel nem bír. A COGENT-1-ből az derült ki, hogy clopidogrel és ASA adása során a GI szövődmény kockázatának mérséklése érdekében éppen a PPI adására kell törekedni.

Egy nemrég publikált metaanalízisben a fenti vizsgálatok mellett más, eddig csak absztrakt formájában nyilvánosságra hozott vizsgálatokat is elemeztek.<sup>23</sup> A retrospektív adatok szerint a clopidogrel mellé adott PPI növeli a kardiavaszkuláris kockázatot (relatív kockázat [RR]: 1,44; 95%-os MT: 1,24–

1,67). Ugyanakkor sem a „propensity-matched” adatok, sem a prospektív, kontrollcsoportos vizsgálatok eredményei alapján nem találtak összefüggést a PPI-szedés és a kardiavaszkuláris kockázat növekedése között (RR: 1,07; 95%-os MT: 0,90–1,28).

## Következtetések és ajánlások

Néhány retrospektív vizsgálat eredményei szerint a clopidogrel-kezelést kiegészítő PPI-szedés összefüggést mutat a megnövekedett kardiavaszkuláris kockázattal. Az *ex vivo* adatok szerint az omeprazol valószínűleg negatívan befolyásolja a clopidogrel hatását. Erre van kézenfekvő biológiai magyarázat. A prospektív vizsgálatok eredményei ugyanakkor nem támasztják alá, hogy a PPI és a clopidogrel között klinikailag lényeges kölcsönhatás lenne. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az alábbiak szerint járunk el.

1. Az ASA-szedés összefüggést mutat a felső emésztőrendszeri vérzés kockázatának megnövekedésével. Minden ASA-kezelés alatt álló betegnek, akit vérzésre hajlamosító kockázati tényezők terhelnek, kiegészítő PPI-kezelést kell kapnia.

2. Közelmúltban elszenvedett felső gasztrointesztinális vérzés és elkerülhetetlen, tartós ASA-kezelés esetén kötelező a PPI adása, és helyénvaló a *Helicobacter pylori* eradikációja (ha

a beteg fertőzött). Nincs értelme ASA-kezelésről clopidogrel monoterápiára átállítani a beteget.

3. Azokban az esetekben, amikor elektív szívkatóéteres vizsgálatra és coronaria-sztent beültetésére fog sor kerülni és fokozott a GI vérzés kockázata, az amerikai szakmai társaságok ajánlása szerint inkább csupasz fém sztentet kell választani, így ugyanis egy hónap után leállítható a kettős TAGG kezelés.<sup>4</sup>

4. Mai tudásunk szerint azokat a PPI-kezelést kell alkalmazni, amelyek a legkisebb valószínűséggel lépnek kölcsönhatásba a clopidogrellel (vagyis nem omeprazolt).

5. Egyidejű clopidogrel–PPI kezelés esetén a két gyógyszert a nap folyamán eltérő időpontban vegye be a beteg.<sup>7,24,26,35,43</sup> Ennek az ajánlásnak a farmakológiai háttere az, hogy mindkét szernek rövid a félféletideje. Ha a PPI-t reggelente, a clopidogrelt pedig esténként veszi be a beteg, akkor kevésbé valószínű, hogy interakció lép fel.

6. A PPI-vel való kölcsönhatás eshetőségétől függetlenül a clopidogrel csökkent metabolizációja és aktivációja – a CYP2C19 gén funkcióvesztő mutációja – a gyógyszer hatástalanságának komoly veszélyével jár. Azt, hogy a vérlemezke-aggregáció mérése alapján lehet-e klinikai szempontból jó döntést hozni a gyógyszerek kiválasztását, adagolását illetően, még további vizsgálatokkal kell igazolni.

**Nyilatkozat.** M. V. és A. K. nem állnak pénzügyi kapcsolatban a cikk szempontjából lényeges termékek gyártóival, sem olyan céggel, amely konkurens terméket forgalmaz. P. M. előadói és tanácsadói honoráriumot kapott az Astra Zenecától, a Bayer Scheringtől, a Novartis Vaccinétól, a Nycomedtől, az Axcantól, az Abbott-tól és a Falktól.

**DILEMMA ZWISCHEN MAGENSCHUTZ UND KARDIOPROTEKTION** • VOL 135 / NO 44 / 2010 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: Peter.Malfrather@med.ovgu.de

### Főbb gyakorlati következtetések

A vérzésre hajlamosító kockázati tényezőkkel terhelt, ASA-kezelés alatt álló betegeknek kiegészítő PPI-kezelésre is szükségük van.

Igazolták, hogy PPI-kezelés mellett a clopidogrel aktivációja csökken. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá kellőképpen, hogy a clopidogrel és a PPI közötti kölcsönhatás klinikailag jelentős lenne.

Ha clopidogrelt és PPI-t is kell szednie a betegnek, akkor a két gyógyszert célszerű a nap folyamán eltérő időpontban bevenni.



## Irodalom:

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296–329
2. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60
3. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, et al. COGENT: A prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *San Fransisco, CA: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*, 24.09.2009
4. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502–1517
5. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238–244
6. Chin MW, Yong G, Bulsara MK, et al. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2411–2416
7. Chow CK, Moayyedi P, Devereaux PJ. Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel? *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:564–568
8. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with Clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–317
9. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Erscheinungsdatum: 29.05.2009; Im Internet: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf; letzter Zugriff 24.07.2010*
10. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, et al. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on Clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:168–171
11. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-guideline „helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease” of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registrationsno. 021/001. *Z Gastroenterol* 2009;47:1230–1263
12. Frere C, Cuisset T, Morange PE, et al. Effect of cytochrome p450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;101:1088–1093
13. Gaglia MA, Torguson R, Hanna N et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol* 2010;105:833–838
14. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–260
15. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508–2509
16. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr DE, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 2007;138:652–655
17. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726–730
18. Holloper G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202–207
19. 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;301:937–944
20. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244–2247
21. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713–718
22. Kandelowski A, Venerito M, Malfertheiner P. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – an der Schnittstelle gastrointestinaler Nebenwirkungen und kardiovaskulärer Risiken. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:1635–1640
23. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:810–823
24. Labenz J, Meyners W, Petersen KU. Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren Fluch oder Segen? *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:203–206
25. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860–865
26. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and Clopidogrel interaction: Fact or Fiction? *Am J Gastroenterol* 2009;105:34–41
27. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507–515
28. Malek LA, Kisiel B, Spiewak M, et al. Coexisting polymorphisms of P2Y12 and CYP2C19 genes as a risk factor for persistent platelet activation with clopidogrel. *Circ J* 2008;72:1165–1169
29. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–362
30. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–731
31. O’Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997
32. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120:2322–2329
33. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of Clopidogrel and proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2010;152:337–345
34. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP 2C9 and CYP2C19: Ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93–109
35. Rude MK, Chey WD. Proton-pump inhibitors, clopidogrel, and cardiovascular adverse events: fact, fiction, or something in between? *Gastroenterology* 2009;137:1168–1171
36. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148.e1–5
37. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75
38. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484
39. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1925–1934
40. U.S. Food and Drug Administration. Clopidogrel Bisulfate (Plavix) – Potential Interactions with Omeprazole (Prilosec) and Esomeprazole (Nexium) – Ongoing Safety Review. *Erscheinungsdatum: 17.11.2009; Im Internet: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190784.htm; Datum des Zugriffs 24.05.2010*
41. U.S. Food and Drug Administration. Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). *Erscheinungsdatum: 31.01.2009; Im Internet: www.fda.gov/cder/drug/early\_comm/clopidogrel\_bisulfate.htm; Datum des Zugriffs 24.05.2010*
42. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945
43. Venerito M, Wex T, Malfertheiner P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal bleeding: risk factors and prevention strategies. *Pharmaceuticals* 2010;3:2225–2237. DOI: 10.3390/ph3072225
44. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827–830
45. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502



## Kommentár

Gyomorvédelem vagy kardioprotekció?

Az összefoglaló elemzi a kardiovaszkuláris prevencióban alapszerként alkalmazott tromboticita-aggregáció-gátlás (TAGG) szerepét, mellékhatásait, különös tekintettel a gasztrointesztinális vérzésre, illetve a TAGG és a protonpumpagátló (PPI) terápia lehetséges interakcióinak részleteire.

### Acetil-szalicilsav (ASA)

Az ASA az első, bizonyítottan preventív hatással bíró szerünk. Több mint 70 véletlen besorolásos vizsgálat több mint 115 000 betegének eredményei igazolták hatásosságát és biztonságosságát. Fokozott kockázatú betegek között 25%-kal mérsékli a kardiovaszkuláris kemény végpontok (kardiovaszkuláris halálozás, szívizominfarktus, stroke) gyakoriságát. Napi rendszerességgel alkalmazzuk, s ma már prospektív, véletlen besorolásos vizsgálatok eredményei alapján elmondhatjuk, hogy 100 mg-os adag felett a preventív hatás nem fokozódik, azaz a preventív hatás nem dózisfüggő, a mai ajánlások szerint 75–100 mg a prevencióra elfogadott, hatásos és biztonságos dózistartomány.

Ezzel szemben az ASA gasztrointesztinális mellékhatásai dózisfüggők. A fentiekből következik a klinikusok számára egyértelműen ajánlott gyakorlat, miszerint a lehető legkisebb, hatásos preventív dózisban alkalmazzák az ASA-t, mert így maximalizálni lehet a preventív hatást és minimalizálni a mellékhatásokat. Ez a módszer egyébként olyan, korábban feltételezett gyógyszer-interakciók kérdéskörében is rendet tett, mint az ASA-kezelés és az ACE-gátlás, hiszen a nagy vizsgá-

latok, illetve azok metaanalízise szerint az ACE-gátlás jelentős mértékű kockázatsökkentő hatása az ASA-t szedő betegek között is megnyilvánult a kemény klinikai végpontokat illetően. A fenti dózistartományban az ASA nem rontja a vesefunkciót és nem befolyásolja káros irányban a vérnyomást sem. Elmondhatjuk, hogy az



**Dr. Kancz Sándor**

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet,  
Budapest

ASA megkerülhetetlenül fontos szer a tromboticitaaggregáció-gátlásban és a kardiovaszkuláris prevencióban.

Az ASA legfontosabb mellékhatása a vérzés, mely többnyire gasztrointesztinális, ritkábban intrakraniális formában nyilvánul meg. A vérzés gyakorisága 2–4 ezrelék. Mivel jól ismert a felső gasztrointesztinális traktusban megnyilvánuló mellékhatás, nagy kérdés: kell-e minden ASA-kezelésben részesülő beteg esetében PPI-kezelést alkalmazni. Olyan betegek esetében, akiknél a gasztrointesztinális vérzés kockázata mérsékelt, PPI-t vagy H<sub>2</sub>-blokkolót rutinszerűen nem adunk. Ugyanakkor ha a beteg gasztrointesztinális vérzés szempontjából a fokozott kockázatú csoportba tartozik, akkor a PPI formájában alkalmazott gyomorvédelem

mindenképpen indokolt. Kik tartoznak a fokozott kockázatú csoportba? Az American College of Cardiology Foundation (ACCF), az American College of Gastroenterology (ACG) és az American Heart Association (AHA) közös konszenzusedokumentuma szerint<sup>1,2</sup> a következő esetekre vonatkozik a fenti ajánlás.

1. A legvesélyeztetettebb betegek azok, akiknek már volt gasztrointesztinális vérzésük.
2. Ide tartoznak azok a betegek, akiknél a következő kockázati tényezők valamelyike fennáll:
  - 60 évnél feletti kor
  - Társuló NSAID-kezelés
  - Társuló szteroidkúra
  - Kettős TAGG kezelés
  - Társuló antikoaguláns-terápia
  - Hármastherápia (kettős TAGG + antikoaguláns-terápia)
  - *Helicobacter pylori*-infekció

A kockázati tényezők halmozódásával a veszélyeztetettség egyértelműen fokozódik.

Fontos felhívni a figyelmet arra a két vizsgálaton alapuló és a cikkben is ismertetett eredményre, miszerint a kis dózisú ASA + PPI terápia hatásosabbnak bizonyult a kiújuló gasztrointesztinális vérzések kivédésében, mint a clopidogrel-terápia, így nem tanácsos ilyenkor a beteget clopidogrel monoterápiára átállítani kis dózisú ASA és PPI helyett.

### Kettős tromboticitaaggregáció-gátlás és PPI-kezelés

Amint már összefoglaltuk, clopidogrel és ASA együttes adása az ajánlások szerint a beteget gasztrointesztinális vérzés szempontjából a fokozott kockázatú csoportba sorolja, mivel ilyenkor a vérzés kockázata jelentősen megnő. Ahogy



azt részleteztük, ilyenkor egyértelműen fennáll a PPI-terápia javallata.

A cikk által is idézett, 2008–2009-ben napvilágot látott retrospektív elemzések és *in vitro* tanulmányok eredményei ebben a kérdéskörben komoly vihart kavartak, olyannyira, hogy (ma már talán azt mondhatjuk, elhamarkodottan) a kérdésben állást foglalt az FDA és az EMA is, sőt az originális clopidogrel gyártó cég megváltoztatta az alkalmazási előíratot, és intett a clopidogrel és a PPI-k (különösen az omeprazol és az esomeprazol) együttes adásától.

Venerito és mtsai részletesen elemzik a polémia lényegét, a pró és kontra érveket. Kommentáromban egy ebben a vitában is megnyilvánuló nagyon fontos szemléletbeli aspektusra szeretném felhívni a figyelmet. Az a felvetés, hogy a clopidogrel-kezelés esetlegesen interferálhat a PPI-kezeléssel, és ez a clopidogrel hatásának elvesztéséhez vezethet, így pedig a betegek mortalitása és morbiditása esetleg romlani fog, mint már említettük, retrospektív kohorszvizsgálatokból, illetve *ex vivo* trombocita-aggregációs tanulmányokból származott. Ezekben igen nagy lehet a különböző torzításoknak a végeredményre gyakorolt végső hatása, a cikk írói is utalnak rá, hogy a PPI-t szedő betegek körében sokkal gyakoribbak voltak a súlyos társbetegségek, és jellemzően idősebbekből állt a vizsgált populáció, vagyis ezek önmagukban jelentős negatív torzítást okozhattak. Azt is kijelenthetjük, hogy *ex vivo* tanulmányokra klinikai döntéseket alapozni nem lehet.

De mit mutattak a prospektív, kettős vak, véletlen besorolásos klinikai vizsgálatok kemény végpontokat felváltató eredményei? Azért fontos ez, mert ma, a tényeken alapuló orvoslás időszakában I-es osztályú, a mindennapi orvosi tevékenységet alapjában befolyásoló ajánlásokat csak ilyen tanulmányokból származó adatokra, illetve azok metaanalízisére lehet és szabad alapozni. A referált cikkben is idézett TRITON-TIMI-38-as vizsgálat szerint a PPI-szedés nem gyakorolt semmilyen kedvezőtlen hatást az elsődleges, kemény klinikai végpontokra (halálozás, myocardialis infarktusz, apoplexia), valamint nem fokozta a sztenttrombózis gyakoriságát sem. A vizsgálatban nem volt különbség a fentieket illetően az egyes PPI-k között. A PPI-kezelés kedvezőtlen hatását még a CYP2C19\*2 allél funkcióvesztő mutációt bizonyítottan hordozó betegek esetében sem lehetett igazolni.

A kérdéskör talán legalapvetőbb vizsgálatában, a szintén prospektív, véletlen besorolásos, kettős vak COGENT-1 tanulmányban sem lehetett igazolni, hogy akár a korábban leginkább kárhóztatott omeprazol is kedvezőtlenül befolyásolná a clopidogrel-kezelés hatását, ugyanakkor az omeprazol is szedő betegek között szignifikánsan kevesebb volt a gasztrointesztinális szövődmény. Az igazán mérvadó adatok szerint tehát a clopidogrel és a PPI-k együttes adásának semmilyen kedvezőtlen hatása sincs a kardiovaszkuláris végpontokra, ASA + clopidogrel terápiában részesülő betegek esetében pedig éppen

ezek a tanulmányok bizonyították a PPI-terápia gyomorvédő hatását.

Miért nagyon fontos a fentiek ismerete? Azért, mert megint rámutat arra, hogy milyen adatok alapján hozhatunk felelős döntéseket napjaink orvostudományában, és akár milyen látványosnak tűnnek is bizonyos észleletek, nem mindegy, hogy milyen adatbázis alapján láttak napvilágot. Az *ex vivo* és retrospektív, nem véletlen besorolásos, nem kettős vak vizsgálatok eredményei legfeljebb gondolatébresztő, hipotézisgeneráló funkciót tölthetnek be. Ezeket a hipotéziseket kell aztán tesztelni prospektív, randomizált tanulmányokban. Talán nem véletlen, hogy éppen a PPI–clopidogrel vitában, a COGENT-1 eredményeinek ismertetésekor hívták fel többen a figyelmet arra, hogy retrospektív elemzések, kohorszvizsgálatok és *ex vivo* vizsgálatok eredményei soha többet ne kerüljenek reflektorfénybe,<sup>3</sup> ne változtassunk meg terápiás ajánlásokat addig, amíg ezeket az eredményeket prospektív, véletlen besorolásos vizsgálatok meg nem erősítik.

#### **Irodalom:**

1. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894–1909
2. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051–2066, doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010
3. <http://www.theheart.org/article/1007145.do>