

A clopidogrel-protonpumpagátló gyógyszer-interakció jelentősége

A vérlemezkék aktivációja és aggregációja kulcsszerepet játszanak az akut coronariaszindróma (ACS) kórélettanában. Az ACS miatt a kórházban gyógyszerrel vagy percutan coronariaintervencióval kezelt betegek esetében az acetilszalicilsav kiegészítéseként alkalmazott clopidogrel csökkenti a recidiváló cardiovascularis események arányát, ezért mindkét gyógyszer alapvető fontosságú a másodlagos cardiovascularis profilaxis során (1–3).

Az acetilszalicilsav és a clopidogrel lehetséges felső tápcsatornai (elsősorban vérzéses) mellékhatásainak kivédése céljából gyakran alkalmazzuk a protonpumpagátló (PPI) szereket profilaktikus céllal a gastrointestinalis szövődmények szempontjából veszélyeztetett betegek esetében (4, 5).

Újabb az omeprazollal (a legrégebbi PPI-szerrel) kapcsolatban felmerült, hogy a clopidogrellel együttdva csökkenti a clopidogrel thrombocytáaggregációgátló hatását (6, 7).

A clopidogrel bioaktivációja a máj citokróm P450 rendszerén keresztül történik, amelyben kulcsszerepet játszik a citokróm P450 2C19 izoenzim (8).

A kezdeti kétkedést követően az Amerikai Egyesült Államokban a clopidogrel és a PPI-szerek közti gyógyszer-interakció lehetséges veszélyeire hívja fel a figyelmet a Food and Drug Administration (FDA) nemrég kiadott biztonságossági közleményében (9).

Juurlink és munkatársai populációalapú eset-kontroll vizsgálatban tárták fel a PPI-szerek és a clopidogrel lehetséges gyógyszer-interakcióját (10).

Az alábbiakban röviden ismertetjük ezt a tanulmányt.

Célkitűzés

A vizsgálat fő célkitűzése a PPI-szerek és a clopidogrel lehetséges gyógyszer-interakcióinak vizsgálata.

Módszerek

A populáción alapuló eset-kontroll vizsgálatban a 2002. április 1. és 2007. december 31. között Ontario tartományban akut szívinfarktust elszenvedett, 66

évesnél idősebb betegek vettek részt, akik a kórházi ellátást követően clopidogrelkezelésben részesültek.

Az Ontario Public Drug Program számítógépes gyógyszerfelírási rendszerből válogatták ki a betegeket. A clopidogrelt szedő betegeket az első szívinfarktus miatti kórházi kezelést követő 90 napig, illetve az újabb infarktus miatti kórházi felvételig követték. Az esemény nélküli kontrollcsoportot az életkornak, a percutan coronariaintervenciónak és a validált kockázati pontrendszernek megfelelően választották ki.

A PPI-szereket szedők esetében három csoportot különböztettek meg: aktuálisan PPI-vel kezelt csoport (az index időponthoz képest az előző 30 napban PPI-szert szedő betegek); korábban PPI-vel kezelt csoport (első kórházi felvételt követő 31–90 nap) és távoli időpontban PPI-t szedő csoport (első kórházi felvétel előtti 91–180 nap).

Elsődleges végpont: Az ismételt akut szívinfarktus miatti újbóli kórházi felvétel, illetve az első felvételt követő 90 napon belül bekövetkező halál.

Eredmények

A vizsgálatba 13 636 beteget vontak be, akik az első akut szívinfarktust követően clopidogrelkezelésben részesültek. Közülük a vizsgált időszakban 734 esetben alakult ki reinfarktus és kerültek ezért kórházba, a kontrollcsoport pedig 2057 betegből állt.

Részletes, több változó szerinti korrekció után az eredmények azt mutatták, hogy az aktuális PPI-kezelés fokozta a clopidogrelt szedő betegek esetében a reinfarktus kockázatát [korrigált esélyhányados (odds ratio, OR): 1,27, 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval, CI): 1,03–1,57]. A korábban alkalmazott PPI-kezelés nem befolyásolta a reinfarktusok arányát. A további részlemezés során kiderült, hogy egyedül a pantoprazol nem növelte a reinfarktusok arányát (korrigált OR 1,02, 95%-os CI 0,70–1,47), míg a többi vizsgált PPI-szer mindegyike (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) fokozta a reinfarktusok kockázatát (korrigált OR 1,40; 95% CI 1,10–1,77).

A statisztikai elemzések során kiiktatták az egyéb lehetséges interakciót kiváltó gyógyszerek zavaró hatását.

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7). DOI:10.150/cmaj.082001

Következtetések

Az első szívinfarktust elszenvedett, clopidogrelt szedő betegek esetében az egyidejűleg alkalmazott PPI-k (a pantoprazolt leszámítva) csökkentették a clopidogrel kedvező védőhatását és növelték a reinfarktus kockázatát.

A vizsgálat eredménye összecseng az omeprazollal kapcsolatos kezdeti megfigyelésekkel, miszerint az omeprazol a clopidogrellel együttadva csökkenti a clopidogrel thrombocytáaggregáció-gátló hatását (6, 7). A legtöbb lehetséges gyógyszer-interakciót az omeprazollal (a legrégebbi PPI-szerrel) kapcsolatban írták le (11).

A bemutatott vizsgálatban a pantoprazol alkalmazásakor nem nőtt a reinfarktusok kockázata, amelyet a szerzők azzal magyaráznak, hogy a pantoprazol nem gátolja a citokróm P450 2C19 rendszert. Ezért a clopidogrellel együttadva a pantoprazol nem csökkenti a clopidogrel thrombocytáaggregáció-gátló hatását, és nem befolyásolja cardiovascularis profilaktikus hatását. A szerzők véleménye szerint, amennyiben a clopidogrelkezelés mellett a gastrointestinalis kockázat miatt PPI-re is szükség van, az körütekintéssel történjen, és a fenti megfontolásokból, lehetőség szerint a PPI-szerek közül a cardiovascularis kockázatot nem növelő pantoprazolt kell választani.

Az ismertetett vizsgálatnak több hiányossága is van. Megfelelő információk hiányában a szerzők nem elemezték eredményeiket a fontos cardiovascularis kockázati tényezők (dohányzás, vérnyomás, lipid-status) függvényében. Nem ismert továbbá, hogy

szedtek-e a betegek esetlegesen recept nélkül kapható (OTC) acetilszalicilsavat, illetve intermittálóan („on-demand”) PPI-t. A fenti hiányzó adatokból adódó bizonytalanságokat a szerzők további többváltozós elemzéssel és statisztikai korrekcióval igyekeztek el-
lensúlyozni.

Az egyik friss amerikai vizsgálatban megerősítették az ismertetett eredményeket. Nagy esetszámú vizsgálatban az első ACS miatt clopidogrelt szedő betegek esetében az egyidejűleg alkalmazott PPI-kezelés növelte a recidiváló ACS miatti kórházi felvétel [korrigált kockázati hányados (hazard ratio, HR) 1,86; 95% CI 1,57–2,20], a revascularisatio kockázatát (korrigált HR 1,49; 95% CI 1,30–1,71), de nem befolyásolta az összhálozást (korrigált HR 0,91, 95% CI 0,80–1,05) (12).

A részletesen ismertetett vizsgálat és a témában megjelent legújabb tanulmány figyelemfelkeltő eredményei természetesen megerősítést igényelnek, ezért további nagy esetszámú, véletlen besorolásos, prospektív vizsgálatokra van szükség.

Összefoglalásként azonban elmondható, hogy a fenti eredmények alapján a clopidogrelkezeléssel egyidejűleg tervezett PPI-kezelés nagy körütekintést igényel: clopidogrelkezelés esetén az egyidejű PPI-kezelés a rutinszerű profilaktikus alkalmazás helyett csak egyértelmű javallat alapján történjen, és lehetőség szerint vegye figyelembe a különböző PPI-k eltérő gyógyszer-interakciós potenciálját is.

dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem,
II. Számú Belgyógyászati Klinika

IRODALOM

1. Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. 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.
3. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-9.
4. Herszényi L. A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastro-pathia. *LAM* 2007;17:275-80.
5. Rácz I. A kis dóziszú acetilszalicilsav-terápia gastrointestinalis veszélyei. *LAM* 2005;15(Suppl1):21-6.
6. 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;4:2508-9.
7. 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;51:256-60.
8. Kim KA, Park PW, Hong SJ et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:236-42.
9. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel biosulfate (marketed as Plavix). http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_biosulfate.htm. Accessed January 26, 2009.
10. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7). DOI:10.1503/cmaj.082001
11. Herszényi L, Tulassay Z. A protonpumpa gátlók összehasonlító vizsgálata. *Orv Hetil* 2001;36:1953-61.
12. 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: 937-44.