

# A fekélyből eredő vérzések kiújulásának prevenciója

## Clopidogrel- versus acetilszalicilsav-esomeprazol kezelés

Az utóbbi két évtized során az Egyesült Államokban több mint 50 millió ember kezdte el az acetilszalicilsav tartós szedését a myocardialis infarctus, illetve a stroke megelőzése céljából. Számos publikáció hívta fel a figyelmet a gyógyszer potenciális veszélyeire, a szerteágazó mellékhatásokra is.

Ma már nem vitatott, hogy még a kis dózisban (75 mg/nap) szedett acetilszalicilsav (aspirin) is több mint a duplájára emeli a gastrointestinalis traktus nyálkahártyájának laesióját, illetve a fekélyképződés rizikóját. A súlyos szövődmények (fekélyek, vérzés, perforáció) kivédésére a leghatékonyabb prevenció a protonpumpagátló gyógyszer-csoportba tartozó szerekkel érhető el. Alternatív lehetőségként (az Amerikai Kardiológusok Egyesülete által 2002-ben megfogalmazott ajánlás szerint) az „acetilszalicilsav-intoleráns” egyéneknek clopidogrel szedése javasolható.

*Fork* és munkatársai (1) bizonyították, hogy egészséges egyének esetén a clopidogrel az adenoizindifoszfát-receptorok gátlásán keresztül hatékonyan és biztonságosan gátolja a thrombocyták aggregációját. Az ilyen típusú vizsgálatokból azonban rendszeresen kizárták a fekélyképződés szempontjából rizikócsoportba sorolható betegeket (65 éves kor feletti, ulcus az anamnézisben, aktuálisan vérző vagy tartósan antikoaguláns kezelésben részesülők). A clopidogrel és az acetilszalicilsav együttes szedése jelentősen növeli a szövődmények kialakulásának valószínűségét, e kedvezőtlen hatásért az acetilszalicilsav tehető felelőssé.

Jelen prospektív tanulmány célkitűzése a clopidogrel versus acetilszalicilsav-protonpumpagátló (esomeprazol) kezelés eredményességének analízise volt a gastrointestinalis szövődmények szempontjából rizikócsoportba tartozó egyéneknél.

### Betegek és módszerek

A tanulmányt olyan betegeken végezték, akik tartósan acetilszalicilsavat szedtek, és endoszkóppal bizonyított ulcus által okozott vérzés miatt kellett hospitalizálni őket. A *Helicobacter pylori*-eradikáció, az acetilsza-

licilsav elhagyása és protonpumpagátló-szedés hatására a fekélyeket nyolc hét után gyógyultnak nyilvánították, ezt a tényt a kontrollendoszkópia is alátámasztotta. Ezt követően a panaszmentes egyéneket véletlen-kiválasztásos módszerrel az alábbi csoportokba sorolták: napi 75 mg clopidogrel (+placebo), illetve naponta 375 mg acetilszalicilsav és 2×20 mg/nap esomeprazol 12 hónapon át. Más gyógyszert a betegek nem szedhettek. Kontrollvizsgálatokat – a betegek panaszainak dokumentálását, a fizikális státusz rögzítését, részletes laboratóriumi paramétereket – az első hónap végén és ezt követően minden harmadik hónap után végeztek.

A vizsgálat elsődleges célja a vérzés kiújulásának tanulmányozása volt. Ennek érdekében dokumentálták, ha haematemesis vagy melaena jelentkezett, ha endoszkóppal vérzést vagy eróziót láttak, vagy a beteg hemoglobinszintje 2 g/dl-t meghaladó módon csökkent.

A másodlagos végpont a gastrointestinalis traktus alsó szakaszán fellépő szövődmény dokumentálása volt. Ezért azoknál a személyeknél, akik a vérzés egyértelmű jeleit (melaena, rectalis vérzés, gyorsan kialakuló anaemia) mutatták, de részletes vizsgálatuk során a felső traktust érintő vérzés nem igazolódott, kolonoszkópiát végeztek.

Az aktuálisan vérző hospitalizált 492 beteg közül nyolc héttel később összesen 320 beteget tudtak bevonni a vizsgálatba. Közülük 161 beteg került a clopidogrelt szedők közé, 159 egyén pedig a 12 hónapos vizsgálati periódus során acetilszalicilsavat és esomeprazolt szedett. A betegek megfelelő kooperációját (adherenciáját) bizonyítja, hogy 94%-uk az előírt gyógyszerek legalább 80%-át bevette.

### Eredmények

Összesen 34 esetben észleltek klinikai szempontból jelentősebb gasztroenterológiai problémát. A diag-

---

Az acetilszalicilsav által előidézett súlyos szövődmények prevenciója leghatékonyabban a protonpumpagátló gyógyszerekkel érhető el.

---

Kivonat ismertetés. A teljes közlemény: Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *New Engl J Med* 2005;352:238-44.

nosztizált 14 aktív ulcus közül 13-at a clopidogrelt szedő betegek körében igazoltak (hat gastricus és öt duodenalis ulcust, két beteg esetében pedig együttesen gyomor- és nyombélfekélyt), csupán egy duodenalis fekély fordult elő az acetilszalicilsavat és esomeprazolt szedők között. Ezek a szövődmények hospitalizációt indokoltak. Megjegyzendő, hogy *Helicobacter pylori* vonatkozásában egyetlen esetben sem észleltek recidívát.

Gastro-intestinalis vérzés igazolt eseteiben a helyes választás az acetilszalicilsav-esomeprazol kombinált terápia által biztosított gastro-protectio.

A kiújuló fekélyvérzések kumulatív incidenciája az egyéves megfigyelési periódus alatt a clopidogrelt szedőkkel kapcsolatban 8,6%, az acetilszalicilsav-és esomeprazolterápiában részesültek esetében 0,7% volt. A statisztikai analízis szerint ez a különbség erősen szignifikánsnak bizonyult ( $p > 0,0005$ ).

A gastrointestinalis alsó traktust érintő vérzés szintén 14 esetben bizonyosodott be. Hét beteg clopidogrelkezelésben részesült (hat fő pontosan nem identifikálható helyről, egy pedig a rectumból vérzett), hét beteg acetilszalicilsavat és esomeprazolt szedett (öt beteg vérzésének pontos lokalizációját nem tudták megállapítani, egy beteg vérzése rectalis nodusból, egy betegé pedig angiodysplasiából eredt).

Három clopidogrelt szedő beteg esetében extraintestinalis vérzésforrás derült ki: intracranialis haem-orrhagia (két beteg), súlyos haematuria (egy fő). Az acetilszalicilsavat és esomeprazolt szedők körében hasonló szövődmény nem fordult elő.

Egyéb mellékhatást illetően (beleértve a cardialis jellegűeket is) nem mutatkozott szignifikáns különbség a két betegcsoport között.

A vizsgálati periódus alatt összesen 12 haláleset (nyolc személy clopidogrelt, négy pedig acetilszalicilsavat és esomeprazolt szedett) fordult elő.

## Megbeszélés

Számos irodalmi adat támogatja, hogy az acetilszalicilsav-intoleráns egyének esetén a clopidogrel hasonlóan hatékony thrombocytáaggregáció-gátló, de kevesebb gastrointestinalis mellékhatással járó terápiás alternatíva. Ezen tanulmányokba azonban nem kerültek be a gastroenterológiai szempontból nagy rizikójú betegek (idős életkor, ulcus az anamnézisben, antikoaguláns kezelésben részesülők stb.).

Jelen kontrollált, prospektív, randomizált tanulmány tekinthető az elsőnek, amelyikbe összesen 492 kórházba utalt, aktuálisan vérző beteget vontak be. Nyolc hét alatt szanálták az ulcust, eradikálták a *Helicobacter pylori*-t. Ezt követően 320 beteg került randomizált módon a két vizsgálati csoportba. A rekkuráló vérzések száma a clopidogrelt szedőkön jelentősen magasabb volt (8,6%), mint az acetilszalicilsav-esomeprazol terápiát kapó betegekénél (0,7%).

Megjegyzendő, hogy ebben a tanulmányban nem szerepelt olyan nagy rizikójú betegcsoport, amelyik csupán acetilszalicilsavat szedett volna. Csak irodalmi adatok alapján becsülhető meg, hogy a recidív ulcus vérzésének incidenciája ilyen betegek esetén 15%/év. Nyilván etikai ok jelenti a kontraindikációt, hogy acetilszalicilsavat szedő, nagy rizikójú, de gastroprotectióban nem részesülő egyének körében adatgyűjtést végezzenek (2).

A tanulmány részletezett eredményei kétségbe vonják azt, hogy a clopidogrel (75 mg/nap) megfelelő alternatívát jelentene az acetilszalicilsav-intoleráns egyének számára. Gastrointestinalis vérzés igazolt eseteiben pedig egyértelmű, hogy a helyes választás az acetilszalicilsav-esomeprazol kombinált terápia által biztosított gastro-protectio. Előnyös, ha az acetilszalicilsavat kis dózisban alkalmazzuk – lehetőleg maximum 75 mg/nap adagban –, a protonpumpagátló gyógyszer fenntartó adagjának pedig kétszeres dózisát (esomeprazol esetében  $2 \times 20$  mg/nap) adjuk.

**dr. Nemesánszky Elemér,**

Szent János Kórház, I. Belgyógyászati Osztály

## IRODALOM

1. Fork FT, et al. Gastroduodenale tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
2. Cryer B. Reducing the risk of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *New Engl J Med* 2005;352:287-9.



### SZENT AGÁTA-MAMMOLÓGUSNAP

*Helyszín:* Szent János Kórház, előadóterem (1125 Budapest, Diósárok u. 1.)

*Időpont:* 2007. február 3. 10h

*A programból:* Újabb eredmények a mammológiában; Terhesség és emlőrák; Terhesség és daganat; A mastopathia kérdései.

*Részvételi díj:* A részvétel díjtalan.

*További információ:* dr. Demeter Jolán, Szent János Kórház, telefon: (1) 458-4509, (70) 211-8646, e-mail: jolan.demeter@mail.janoskorhaz.hu