

Draga prótónupumpuhemlar úr virkni klópídógreis - hvað er að fréttu?



Elín I. Jacobsen

lyfjafræðingur, verkefnastjóri
Miðstöðvar lyfjaupplýsinga
Landspítala

elinjac@landspitali.is



Einar S. Björnsson

meltingarlæknir og formaður
lyfjanefndar Landspítala

einarsb@landspitali.is

Miðstöð lyfjaupplýsinga fær reglulega spurningar um hvort óhætt sé að nota omeprazol samhliða klópídógrei.

Lyfjafræðingar miðstöðvarinnar hafa hingað til varað við mögulegri milliverkun omeprazóls við klópídógrei og ráðlagt að skipta yfir í annan prótónupumpuhemil eða skipta jafnvel um lyfjaflokk sýrubindandi lyfja og nota H₂blokkann ranitidín. Það er hins vegar umdeilt meðal lækna hvort um klínískt mikilvæga milliverkun sé að ræða. En hver er staðan á þessu um þessar mundir?

Blóðflöguhemjandi lyfið klópídógrei er forlyf og brotnar í virkt umbrotsefni í lifur vegna cytókróm P450 ensímsins, CYP2C19. Klópídógrei er mikilvæg fyrirbyggjandi meðferð við æðastíflu hjá sjúklingum með hjartadrep og eftir ísetningu stoðnets í kransæðar. Sýrubindandi lyf eins og prótónupumpuhemlar eru í mörgum tilfellum gefnir samhliða klópídógrei til að draga úr hættu á sáramyndun og blæðingum í meltingarvegi, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um magasár og/ eða magablæðingu. Prótonupumpuhemlar (*proton pump inhibitor*, PPI) eru misvirkir hemlar CYP2C19. Omeprazol er talinn

virkur hemill þessa ensíms, miðað við aðra prótónupumpuhemla, og gæti fræðilega séð hamið umbreytingu klópídógreis í virkt umbrotsefni og dregið þannig úr virkni klópídógreis og aukið hættu á blóðsega.¹ Niðurstöður úr áhorfsrannsóknnum (*observational studies*) hafa bent til þess að hugsanlega geti þessi milliverkun verið klínískt mikilvæg og að PPI-lyf, sérstaklega omeprazol, geti dregið marktækt úr virkni klópídógreis og setji sjúklinga þannig í hættu.^{1,2} Bandaríska lyfjastofnunin (FDA) og Evrópska lyfjastofnunin (EMA) vara við samhliða notkun þessara lyfja og nær það til allra prótónupumpuhemla.

Hins vegar hefur nýlega verið bent á að niðurstöður úr áður nefndum áhorfsrannsóknnum og nokkrum slembuðum samanburðarrannsóknnum á áhrifum prótónupumpuhemla á virkni klópídógreis, séu misvísandi með tilliti til alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma.^{1,2} Niðurstöður úr sumum rannsóknum hafa bent til aukinnar hættu en aðrar sýndu engan mun hjá sjúklingum sem tóku samhliða prótónupumpuhemil eða lyfleysu. Í kerfisbundnu yfirliti (*systemic review*) voru skoðaðar 35 rannsóknir, fjórar slembaðar samanburðarrannsóknir og ein áhorfsrannsókn sem mátu áhrif omeprazóls, og 30 áhorfsrannsóknir sem mátu áhrif PPI sem lyfjaflokks og í öllum tilvikum borið saman við lyfleysu.² Niðurstöður slembuðu samanburðarrannsóknanna fjögurra sýndu engan mun á hópunum hvað varðar hættu á alvarlegum tilvikum hjartasjúkdóma. Hafa verður í huga að hætta er á bjaga (*bias*) í áhorfsrannsóknnum þar sem oft er um að ræða veikari sjúklinga með fleiri fylgikvilla og því mögulega aukna tíðni PPI-notkunar, sem gæti sýnt verri klíníska útkomu hjá þeim hópi.

Niðurstöður benda hins vegar til þess að aukin hætta á blæðingum í meltingarvegi sé marktækt meiri séu PPI ekki gefnir með klópídógrei, sérstaklega hjá sjúklingum sem einnig taka aspirín, hafa fyrri sögu um magablæðingu eða hafa *Helicobacter pylori*.²

Þá er bent á að hætta sé á að sjúklingar lesi sér til um þessa mögulegu milliverkun og taki ekki PPI-lyfið eða jafnvel fresti klópídógrei-meðferð fram að næstu heimsókn til læknis, sem getur verið hættulegt.³

Samantekt: Niðurstöður úr fjórum slembuðum samanburðarrannsóknnum sýna ekki fram á aukna tíðni alvarlegra tilvika hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum á samhliða meðferð klópídógreis og omeprazóls eða annarra prótónupumpuhemla. Prótonupumpuhemlar verja sjúklinga fyrir blóðþynningaráhrifum klópídógreis sem gætu leitt til blæðinga í meltingarvegi. PPI-lyfjum ætti sérstaklega að ávísa hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á slíku, svo sem sjúklingum sem eru á samhliða blóðflöguhemjandi meðferð með aspiríni, eiga fyrri sögu um magasár eða eru jákvæðir fyrir *Helicobacter pylori*.

Heimildir

1. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 17-21.
2. Melloni C, Washam JB, Jones WS, Halim SA, Hasselblad V, Mayer SB, et al. Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy, Systemic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 47-55.
3. Berger PB. Should Proton Pump Inhibitors Be Withheld From Patients Taking Clopidogrel?: The Issue That Has Been Giving Me Heartburn! Editorial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 6-7.