

Klinická farmakologie inhibitorů protonové pumpy

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.^{1,2}, MUDr. Martin Lukáš jr.³

¹Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE a 1. LF UK, Praha

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

³Interní klinika ÚVN a 1. LF UK, Praha

Zavedení inhibitorů protonové pumpy (IPP) před více než dvaceti lety do klinické praxe, znamenal o jednu z nejdůležitějších změn v medikamentózní léčbě ve vnitřním lékařství. Pro racionální užívání inhibitorů protonové pumpy je nezbytná znalost základních farmakologických ukazatelů. Na rozdíl od antagonistů H₂ receptorů se podávají IPP v jedné denní dávce ráno před snídaní. Kombinace s jinými proti vředovými léčivy je nevhodná, protože se tím snižuje tvorba vlastní účinné látky. IPP jsou velmi dobře tolerovány a nežádoucí účinky se vykytují spíše výjimečně. V současné době je diskutována otázka interakce s antiagregačně působícím klopido-grelem. Ukazuje se, že u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem může současné podávání IPP (omeprazolu) a klopido-grelu významně snižovat jeho antiagregační působení. U těchto nemocných je na místě zvážit podávání novějších IPP, které podobný efekt nemají.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, klopido-grel, farmakokinetika.

Clinical pharmacology of proton pump inhibitors

The introduction of proton pump's inhibitors (PPIs) in clinical practice more than twenty years ago meant the most important progress in the medicamentous therapy of inner medicine in 20th century. The rational use of PPIs has to be based on the understanding of PPIs clinical pharmacology. Contrary to H₂ antagonists the PPIs are administered once daily morning before breakfast. The combination with other antiulcerous drugs are not recommended due to decreasing production of active PPIs metabolite. All PPIs are well tolerated and side effects occur infrequently. Currently, a lot of discussion is focused on the drugs interaction between PPIs and antitrombotic drug clopidogrel. It seems to be clear, that combination of PPIs with clopidogrel might be potential harmful particularly in patients with high cardiovascular risk due to significant inhibition of antitrombotic efficacy. In these patients new generation of PPIs should be considered.

Key words: proton pump inhibitors, clopidogrel, pharmacokinetics.

Med. praxi 2011; 8(10): 410–414

Široké užívání inhibitorů protonové pumpy, (IPP) omeprazolu, lansoprazolu, rabeprazolu, pantoprazolu a esomeprazolu v klinické praxi v mnoha interních i chirurgických oborech, učinilo z těchto léčiv vůbec jedny z nejčastěji podávaných v klinické medicíně. V ČR se v posledních letech náklady na léčbu IPP pohybují kolem 1 miliardy korun ročně a tato suma představuje zhruba polovinu všech finančních prostředků na běžná léčiva, která jsou předepisována pro choroby gastrointestinálního traktu. Terapie inhibitory protonové pumpy, které se do klinické praxe rozšířily na přelomu osmdesátých a devadesátých let minulého století, představuje jeden ze zásadních zlomových okamžiků celé medicíny 20. století. Poznávání mechanismů, řízení žaludeční sekrece parietálními buňkami v průběhu třicátých až sedmdesátých let minulého století, bylo korunováno syntézou látek, které změnily výsledky léčby u všech acidopetických chorob. Objev protonové pumpy, jenž aktivním transportem směřuje vodíkový iont za draselný iont na membráně kanálku parietální buňky, otevřel nové a dosud nevídané možnosti léčby. Období padesátých a šedesátých let, kdy

v léčbě vředové nemoci žaludku a duodena dominovaly parasimpatolytika a anacida, bylo později, ve druhé polovině let sedmdesátých a v první polovině osmdesátých, nahrazeno inhibitory histaminových receptorů (AH₂R). Od počátku let devadesátých není pochyby o tom, že IPP jsou v léčbě všech acidopetických chorob terapií nejefektivnější a po zásluze z klinické praxe ostatní, tzv. protivředové léky, téměř vytlačily (1).

Farmakokinetika a farmakodynamika IPP

Po chemické stránce jsou IPP složeny molekuly obsahující benzimidazolový prstenec, který je spojen metylsulfonovým můstkem s pyrimidinovým prstencem. Jsou to slabé kyseliny, které se předilektně kumulují a také aktivují v kyselém prostředí, kde pH klesá pod 4,0. Při perorálním podání se po vstřebání v tenkém střevě dostávají krevní cestou do sliznice žaludku a skrze cytoplazmu parietálních buněk difundují až do oblasti sekrečních kanálků. Teprve v jejich kyselém prostředí se IPP aktivují („protonují“) a následně jsou dehydratací přeměněny na sul-

fenamid. Tato vlastní účinná látka se ireverzibilně váže kovalentní vazbou na cysteinová rezidua H⁺/K⁺ ATP-ázy (protonové pumpy) a tím ji definitivně inaktivuje.

Maximální hladiny IPP v krvi je dosaženo nejdříve za 2–5 hodin po perorálním podání, biologický poločas je cca 2 hodiny. Farmakodynamický efekt spočívající v inhibici kyselé sekrece trvá po jednorázovém podání nejméně 24 hodin. Protože nebyla potvrzena přímá toxicita IPP, je možné tyto látky podávat u nemocných s jaterní a renální insuficiencí bez nutnosti redukovat denní dávku. Byly potvrzeny určité rozdíly v metabolismu jednotlivých inhibitorů protonové pumpy. Zatímco omeprazol, esomeprazol, rabeprazol a pantoprazol jsou primárně hydroxylovány enzymem CYP-2C19 v játrech, je lansoprazol metabolizován subtypem CYP-3A4. Existuje však významný genetický polymorfismus pro izoenzym CYP-2C19. Odhaduje se, že asi 3 % bílé a 15 % asijské rasy jsou nositeli kompletně deficitní alely a nemají prokazatelnou aktivitu CYP2C19 (2, 4). U těchto pacientů je prokazatelná vysoká koncentrace IPP (omeprazol, pantoprazol) v séru. Protože

se IPP hromadí v kyselém prostředí, dosahují nejvyšší koncentrace právě v sekrečních kanálcích aktivovaných parietálních buněk (2). V experimentech bylo potvrzeno, že v interdigestivní fázi je aktivováno pouze 5 % všech parietálních buněk žaludku, avšak po intenzivních senzoryckých podnětech před jídlem dochází k aktivaci až 50–70 % těchto kyselinotvorných buněk. Proto je podání IPP v tomto okamžiku spojeno s nejsilnějším farmakodynamickým efektem. Na rozdíl od podávání AH_2R antagonistů neexistuje u IPP fenomén tachyfyaxe, který spočívá v nutnosti navyšování dávek léčiva k dosažení stejného antisekrečního efektu.

IPP inhibují noční (bazální) a jídlem stimulovanou sekreci kyseliny solné, a to intenzivněji než AH_2R antagonisté, nicméně úplnou achlorhydrii navozují jen výjimečně. Po perorální aplikaci je farmakodynamický efekt opožděn o řadu hodin, protože se aktivní látka sulfenamid musí nejprve dostatečně akumulovat v sekrečním kanálku parietální buňky a navázat se na cysteinová rezidua protonové pumpy. Z tohoto důvodu je nutné, aby IPP byly podávány ráno na lačno před jídlem, kde je největší masa parietálních buněk aktivována a antisekreční efekt IPP bude nejsilnější. Po jedné ranní dávce IPP je pH v žaludku zvýšeno nad hodnotu 4,0 v průměru po dobu 10 až 14 hodin, což je v porovnání s efektem AH_2R antagonistů (max. 6–8 hodin) významně silnější. Zmíněný farmakodynamický efekt vysvětluje, proč IPP jsou významně účinnější v léčbě acidopeptických chorob, v porovnání s dříve užívanými léky (AH_2R).

Základními indikacemi k zahájení terapie nebo profylaktické léčby IPP jsou acido-peptické choroby, tj. onemocnění, u kterých produkce kyseliny solné má rozhodující vliv na poškození sliznice v horní části trávicího ústrojí – v jícnu, žaludku a duodenu, nebo na druhotnou poruchu motility. Jedná se o refluxní chorobu jícnu, peptický vřed žaludku a duodena, léčbu komplikací peptického vředu (krvácení), součást eradikační terapie helicobakterové infekce, léčbu a profylaxe vzniku NSA-gastropatie, stresového nebo steroidního vředu, o prevenci aspirace žaludečního obsahu (Mendelsonův syndrom), terapii hyperstenické žaludeční dyspepsie (dráždivý žaludek) a o některé vzácné hypersekreční stavy jako Zollingerův a Ellisonův syndrom (3).

Vedlejší a nežádoucí účinky IPP

Všechny IPP jsou velmi dobře tolerovány. Nejčastěji udávaným vedlejším efektem jsou bolesti hlavy a občasný průjem. Zvýšení plazmatické hladiny gastrinu, ke které dochází ak-

tivací G buněk v žaludečním antru, v důsledku zvýšení pH žaludečního obsahu, není klinicky významné. Jen výjimečně přesáhne koncentrace plazmatického gastrinu horní mez fyziologického rozmezí. Během 1–4 týdnů po vysazení IPP se plazmatické koncentrace gastrinu vrací k výchozím hodnotám.

V pokusech na zvířatech se ukázalo, že u samičích potkanů, které dostávaly dlouhodobě IPP, došlo vlivem protrahované hypergastrinémie k hyperplazii parakrinních tzv. ECL buněk (enterochromafine-like cells) a ke zvýšenému výskytu karcinoidních nádorů žaludku. Naštěstí podobné nálezy nebyly nikdy potvrzeny u lidí. Zdá se, že trofický hormon gastrin nemá u lidí takový význam pro nekontrolovatelnou proliferaci buněk, jako u některých laboratorních zvířat. To podporuje také pozorování, že ani u pacientů, kteří mají extrémní hodnoty plazmatické koncentrace gastrinu, jak je tomu u vzácného syndromu Zollingera a Ellisona, není zvýšený výskyt karcinoidů v žaludku popisován. V souvislosti s déle trvající terapií IPP je doloženo cca 2–4× častější vznik tzv. fundální žláзовých polypů (fundic gland polyps), které nemají maligní potenciál a jsou charakterizovány hyperplazií a hypertrofií parietálních buněk a dilatací žaludečních žlázek (2, 3).

Některé starší studie informovaly, že u nemocných s helicobakterovou infekcí v žaludku, kteří byli dlouhodobě léčeni IPP došlo v průběhu léčby ke vzniku a akceleraci atrofie žaludeční sliznice (4). Nicméně další studie podobné názory nepotvrdily a v současné době převládá názor, že před zamýšlenou dlouhodobou terapií IPP není nutné testovat, zda je u pacienta přítomna helicobakterová infekce či nikoliv (5).

V poslední době se objevují zprávy o zvýšeném výskytu oportunních infekcí u pacientů dlouhodobě léčených IPP. Jde především o pneumonie a střevní infekce. Ve skandinávské studii se ukázalo, že riziko vzniku pneumonie u nemocných trvale užívajících IPP je dvojnásobně zvýšené v porovnání s pacienty, kteří IPP neužívají (6). Ze střevních infekcí jde o vyšší výskyt zánětů podmíněných oportunní bakterií *Clostridium difficile*, nebo kmeny salmonel a kampylobakterů (7). Otázka zvýšeného výskytu zlomenin krčku stehenní kosti u nemocných, kteří užívali dlouhodobě IPP není definitivně zodpovězena, nicméně některé rozsáhlé studie ukázaly, že zvýšené riziko fraktur nastává po pěti letech užívání těchto léků (OR = 1,69) a po sedmi letech užívání je téměř dvojnásobně proti osobám, které IPP neužívají (OR = 1,92) (8). Zda se jedná o náhodnou koincidenci nebo o důsledek porušené absorpce kalcia

a akcelerované osteoporózy bude potřeba ověřit v dalších studiích. Naproti tomu bylo potvrzeno, že u některých pacientů může být dlouhodobá terapie IPP spojena se vznikem deficitu vitamínu B_{12} . Vysvětlení příčiny není vůbec jednoznačné. Uvažuje se o následku jenž je vyvolán inhibicí kyselých žaludečních sekrecí a vnitřního faktoru, nebo o důsledku způsobeného akcelerovanou atrofií sliznice žaludku při koincidující helicobakterové infekci, či jako projevech konzumace vitamínu B_{12} při masivní bakteriální kontaminaci tenkého střeva v rámci syndromu bakteriálního přerůstání při útlumu tvorby kyseliny solné v žaludku (5).

Lékové interakce

V posledních několika letech se problematika lékových interakcí dostala do větší pozornosti kardiologů, gastroenterologů a praktických lékařů. Důvodem je to, že IPP se často užívají v profylaxi NSA-gastropatie, která bývá indukována nejen nesteroidními antirevmatiky, ale také nízkými, antiagregačními dávkami (50–100 mg) kyseliny acetylsalicylové. Profylaxe vzniku NSA-gastropatie je důležitá proto, že u 2–4 % osob léčených nesteroidními antirevmatiky a (nebo) kyselinou acetylsalicylovou se objevuje komplikace v podobě peptického vředu a u 1 % z nich dochází k masivnímu krvácení do trávicí trubice. Mortalita na krvácení do trávicí trubice u těchto rizikových nemocných je bohužel stále velmi vysoká a pohybuje se mezi 10–14 %.

Lékové interakce vznikají na podkladě farmakodynamického efektu podávaných léčiv, a (nebo) jejich vzájemného farmakokinetického působení.

Lékové interakce IPP vznikající na podkladě jejich farmakodynamického účinku

Hlavním farmakodynamickým efektem IPP je inhibice tvorby kyseliny solné a výrazné zvýšení pH v žaludečním sekretu. Zvýšení pH žaludečního obsahu může ovlivnit absorpci jiných léčiv, avšak jen výjimečně má tento alkalizující efekt IPP klinicky významný vliv na farmakokinetiku současně podávaných jiných léčiv. Výjimkou je v tomto ohledu ketokonazol a digoxin. Ketokonazol je antimykotikum ze skupiny imidazolových derivátů. Proto, aby po perorálním podání byl dostatečně absorbován v tenkém střevu, je nutná přítomnost kyselého žaludečního obsahu. Při terapii IPP je absorpce ketokonazolu zcela nedostatečná. V těchto případech je vhodné zvolit jiné antimykotikum než ketokonazol. Opačná situace je při současném

podávání digoxinu. Při alkalizaci žaludečního obsahu vlivem IPP se významně zvyšuje absorpce tohoto srdečního glykosidu z tenkého střeva. U nemocných pak hrozí nebezpečí vysokých plazmatických koncentrací digoxinu a potenciálně také jeho toxických účinků. K minimalizaci těchto nežádoucích účinků je doporučováno občasné monitorovat plazmatickou hladinu digoxinu a podle toho upravit jeho dávkování. Současné podávání žaludečních sekretolytik (např. AH_2R) nebo antacid s IPP, ve snaze dosáhnout ještě vyšší inhibici kyselý žaludeční sekrece nebo zvýšení pH žaludečního obsahu, je kontraproduktivní. Snížení kyselosti žaludečního sekretu snižuje i množství neaktivního léčiva, které je právě v kyselém prostředí žaludku konvertováno v aktivní sulfenamid. Kombinace neutralizačních nebo absorpčních antacid a sekretolytik s IPP je považováno proto za nevhodné. Výjimkou je v tomto ohledu alginát, který nemění tak významně pH žaludečního obsahu a je možné ho využít v úvodu terapie při refluxní chorobě jícnu společně s IPP.

Lékové interakce IPP vznikající na podkladě jejich farmakokinetických vlastností

Nejzávažnější lékové interakce IPP vznikají na základě jejich inhibičního účinku na aktivitu CYP enzymů v komplexu cytochromu P450. Důsledkem tohoto farmakokinetického působení IPP může být změněná clearance nebo snížený metabolismus současně podávaných farmak. Platí, že nejvýznamnější vliv na potlačení aktivity izoenzymu P2C má omeprazol a lansoprazol, u ostatních léčiv této skupiny je výrazně nižší (pantoprazol, esomeprazol), nebo se nevyskytuje vůbec (rabeprazol) (9).

Omeprazol snižuje clearance, prodlužuje biologický poločas a plazmatické koncentrace současně podávaného diazepam, warfarinu a také fenytoinu. To bychom měli zohlednit při vedení dlouhodobé terapie a volit jiné IPP, které tento nepříznivý efekt nevykazují.

Potenciálně závažná může být interakce s antiagregačně působícím klopidoogrem. Klopidoogrel snižuje agregaci a chemotaxi krevních destiček. Podobně jako IPP také klopidoogrel je podáván ve formě proléčiva v inaktivní podobě. Jeho aktivní a klinicky účinná forma (2-oxo klopidoogrel) vzniká až účinkem několika enzymů z komplexu CYP v cytochromu P450, kde klíčovou úlohu má enzym označovaný jako CYP2C19. Jestliže množství aktivního produktu metabolické přeměny klopidoogrelu klesne pod 15 %, pak dochází ke klinicky významnému snížení

jeho protidestičkového působení. Studie in vitro jednoznačně potvrdily, že současné podávání omeprazolu nebo lansoprazolu s klopidoogrem vede k významně nižšímu antiagregačnímu působení, než monoterapie klopidoogrem. Bultas uvádí, že v ČR bylo léčeno cca 20 % pacientů, kteří dostávali tzv. duální antiagregační terapii (kyselina acetylosalicylová a klopidoogrel) a byli současně léčeni omeprazolem nebo lansoprazolem (10).

Kwok provedl metaanalýzu a na obrovském souboru pacientů užívajících IPP a klopidoogrel prokázal zvýšení kardiovaskulárního rizika o 41 % (RR = 1,41; 95 % CI 1,34–1,48; $p < 0,001$) a vzestup celkové mortality u pětinu (11). Hulot na základě analýzy kardiovaskulární rizikovosti nemocných stanovil, že u pacientů s nízkým rizikem (méně než 10 % v kalendářním roce) není kombinace klopidoogrelu a IPP spojena s navýšením kardiovaskulárních příhod a mortality. Naopak u pacientů s vysokým rizikem, jako jsou nemocní v prvním roce po akutní koronární příhodě, se výsledky zásadně odlišují. U těchto pacientů je frekvence kardiovaskulárních příhod při terapii IPP a klopidoogrelu o 50 % vyšší v porovnání s pacienty léčenými jen klopidoogrem (12).

Vyšší bezpečnost nové generace IPP (esomeprazolu) přinesla recentní publikace Hsua, jenž ukázala, že současné podávání esomeprazolu a klopidoogrelu u nemocných s anamnézou peptického vředu a velkým kardiovaskulárním rizikem vedla k významnému snížení výskytu recidiv vředu a krvácení, aniž by byl snížen antitrombotický efekt klopidoogrelu (13).

Jak minimalizovat riziko nepříznivé lékové interakce?

Chceme-li používat IPP v klinické praxi racionálně, musíme vycházet ze základních znalostí klinické farmakologie. To se odráží v doporučení, jak správně IPP používat. Na rozdíl od terapie AH_2R , která inhibovala především noční, vagem mediovanou žaludeční sekreci a podávala se v jedné denní dávce na noc, je terapie IPP cílena na ireverzibilní blokádu H^+/K^+ -ATPázy aktivovaných parietálních buněk; proto se podávají IPP ráno na lačno. Není-li efekt dostatečný, může se přidat ještě druhá dávka, opět na lačno večer před jídlem. Vzhledem k nutnosti inaktivace protonové pumpy je maximální farmakodynamický efekt léčby opožděn o 24–48 hodin od první dávky léku. Kombinace s jinými sekretolytiky a antacidy, vyjma alginátu, je nevhodná.

U nemocných, u kterých je nutná duální protidestičková terapie a mají vyšší riziko gastrointestinální toxicity a také následných komplikací,

jako je krvácení do trávicího traktu, je vhodné zvážit podání dvojnásobných dávek klopidoogrelu a současně IPP. Alternativou je volit jiná léčiva ze skupiny IPP s menší inhibicí CYP2C19, jako jsou pantoprazol nebo esomeprazol. Jinou možností je vybrat jiný inhibitor ADP receptorů, lék ze skupiny theinopyrimidinů, jako je prasugrel. Podávání AH_2R antagonistů jako náhradu za IPP nepovažujeme za adekvátní, a to vzhledem k jejich slabému protektivnímu efektu na trávicí trakt.

Literatura

1. Lukáš M, Ďuricová D. Inhibitory protonové pumpy. in: Remedia compedium. Čtvrté vydání. Panax Co, spol. s r.o. 2009: 1–37.
2. Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2010 Elsevier s: 817–831.
3. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. Drugs 2003; 63: 2739–2754.
4. Kuipers E, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018.
5. Richter JE, Friedenberg JK. Gastroesophageal Reflux Disease in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2010 Elsevier s: 705–726.
6. Laheij JRF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppression drugs. JAMA 2004; 292: 1955–1960.
7. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infections in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2047–2056.
8. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008; 179: 319–326.
9. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P-450 activities. Drug Metab Dispos 2004; 32: 821–827.
10. Bultas J. Význam kombinace klopidoogrelu s inhibitory protonové pumpy. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2010; 64(4): 25–31.
11. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31(8): 810–823.
12. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56(2): 134–143.
13. Hsu PI, Lai KH, Liu CP, et al. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. Gastroenterology 2011; 140(3): 791–798.

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2011

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum
pro střevní záněty

ISCARE a 1. LF UK

Jankovcova 1 569/2c, 170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz

