Derleme JCAM Review

The Interaction of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors

Klopidogrel-Proton Pompa İnhibitör Etkileşimi

Klopidogrel-Proton Pompa İnhibitör / Clopidogrel - Proton Pump Inhibitor

Zekeriya Arslan[1], Gökhan Arslan[2], Adem Güler[2]
[1]Department of Cardiology, GATA, Ankara, Türkiye.
[2]Department of Cardiovascular Surgery, GATA, Ankara, Türkiye.

Özet

Antiplatelet ajanlar; kardiyoembolik olmayan inmede, geçirilmiş miyokard enfarktüsünde, periferik arteriyel hastalık ve akut koroner sendromlarda aterosklerotik olayları azaltmak amacıyla reçete edilir ve proton pompa inhibitörleriyle [PPİ] ile birlikte sıkça kullanılırlar. Güncel çalışmalar klopidogrel ve PPİ arasında kaydedeğer klinik etkileşim olduğunu göstermiştir. Her iki ilaç da karaciğerdeki sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edildiği için PPİ, klopidogrelin etkilerini azaltabilmektedir.

Anahtar Kelimeler

Klopidogrel; Antiplatelet; Proton Pompa İnhibitörleri

Abstract

The antiplatelet agents are prescribed in acute coronary syndromes, peripheric arterial diseases, MI, and noncardioembolic stroke to decrease the atherosclerotic events and often used with proton pump inhibitors. Current studies have demonstrated considerable interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. PPI can lessen the effect of clopidogrel owing to the elimination of the both drugs with the cytochrom P450 isoenzymes in Liver.

Keywords

Clopidogrel; Antiplatelet; Proton Pump Inhibitors

DOI: 10.4328/JCAM.771 Received: 07.08.2011 Accepted: 08.09.2011 Published Online: 01.03.2013 J Clin Anal Med 2013;4(2):156-158
Corresponding Author: Adem Güler, Department of Cardiovascular Surgery, GATA, Ankara, Türkiye.
T.: +905065319111 E-mail: drademguler@yahoo.com

Giriş

Klopidogrel, aterotrombotik hastalığın tedavisinde etkilidir.[1] Akut koroner sendromlarda, medikal veya perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda tekrar eden kardiyovasküler olayları azaltır.[2] En iyi bilinen yan etkisi gastrointestinal kanamadır. Klopidogrelin gastroduodenal hasar mekanizması, hem antiplatelet hem de antianjiojenik etkilerine bağlanmıştır. Trombosit inhibisyonu, pıhtılaşma ve anjiogeneze sebep olabilecek platelet türevi büyüme faktörlerinin salınımını azaltır.[3] Klopidogrelin yaygın kullanımı, gastrik erozyon ve kanamalara meyil oluşturması sebebi ile American College of Cardiology Foundation Task Force (ACCF), American College of Gastroenterology (ACG), ve American Heart Association (AHA) tarafından risk altındaki hastalara, NSAİ, COX–2 inhibitörleri, aspirin veya klopidogrel ile birlikte PPİ reçete edilmesi için bir konsensus yayımlanmıştır. Ülser komplikasyonu hikâyesi, peptik ülser, GİS kanaması, dual antiplatelet tedavi, 60 yaş üstü, kortikosteroid kullanımı, dispepsi veya gastroözefageal reflü(GÖR) gastrik kanama için risk faktörleridir.[3] Antiplatelet ajanlarla oluşan gastrointestinal kanamanın risk faktörleri Tablo1'de verilmiştir.

Kılavuzlardaki konsensusa bağlı kalarak gastrointestinal kanama riskini azaltmak amacıyla klopidogrel ile birlikte sıklıkla PPİ kullanılır. Ancak araştırmalar PPİ'nin özellikle omeprazolün, muhtemelen hepatik sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) izoenzimini inhibe ederek klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü yavaşlattığını, dolayısıyla klopidogrelin antiplatelet etkilerini azaltabildiğini[1,4,5] yani klopidogreli klinik olarak etkisizleştirdiğini[6,7] göstermiştir.

Klopidogrel Nasıl Etki Gösterir?

Klopidogrel bir thienopiridindir ve adenozindifosfat (ADP) aracılığı ile trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Klopidogrel bir ön ilaçtır ve antiplatelet etkisini gösterebilmek için karaciğerde CYP3A4 ve CYP2C19 izoenzimlerini içeren çeşitli sitokrom P450 (CYP) proteinleri ile metabolize olması gerekir.[8] Aktif metabolit, P2Y12 ADP reseptörünü bağlayarak 2b/3a kompleksi yoluyla trombosit aktivasyonunu bloke eder. ADP aktivasyonu trombosit içi vazodilatör stimule eden fosfoprotein (intraplatelet vasodilator stimulated phosphoprotein-VASP) tarafından defosforilasyon ile sonuçlanır.[9] PPİ tedavisi ile birlikte olsun veya olmasın klopidogrelin farmakodinamik etkisini değerlendirmek için VASP fosforilasyon ölçüsü olarak değerlendirilebilir.[10] Bu VASP ölçüsü, klopidogrele trombosit reaksiyonunu değerlendirmek amacıyla bir trombosit reaksiyon indeksi (platelet reaktivity index-PRI) oluşturur. PRI ne kadar yüksekse, tromboz riski o kadar fazladır. Klopidogrelin insan vücudunda etkisi; absorbsiyonu etkileyen genlerin polimorfizmi (ABCB1), metabolik aktivasyon (CYP3A4 ve CYP2C19), biyolojik aktivite (P2Y12) tarafından modüle edilir.[8]

PPİ Nasıl Etki Gösterir?

Tablo 1. Antiplatelet ajanlarla oluşan gastrointestinal kanamanın risk faktörleri
Antiplatelet ajanlarla oluşan gastrointestinal kanamanın risk faktörleri

- Ülser komplikasyonu hikâyesi
- Kanamasız ülser hikâyesi
- GİS kanaması
- Dual antiplatelet tedavisi
- Eşzamanlı antikoagülan tedavi
- 60 yaş üstü
- Kortikosteroid kullanımı
- Dispepsi veya GÖR semptomları

PPİ H/K-ATPaz spesifik etki gösterir. Bu enzim, gastrik asit sekresyonunda son basamak olan proton pompası fonksiyonlarını inhibe eder.[11] PPİ karaciğerde esas olarak CYP2C19 ve CYP3A4'den oluşan çeşitli CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilir.[12,13]

Tartışma

AHA ve ACC koroner stent implantasyonu sonrası antiplatelet tedaviyi tavsiye etmektedir.[3] Klopidogrel ve PPİ kombinasyonu gastrointestinal kanama riskini azaltmaktadır.[16] Ancak bu kombinasyon tehlikeli olabilir çünkü güncel çalışmalar PPİ'nin klopidogrelin antiplatelet fonksiyonlarını azaltabildiğini göstermiştir.[2] 2008 kasımında New Orleans'da yapılan AHA bilimsel oturum sempozyumunda sonuçları birbiriyle çelişen iki çalışmanın sonuçları sunuldu. Birinci çalışmada, koroner stentli klopidogrel kullanan hastaların birinci yılsonunda majör advers kardiyak olaylar (Majör advers cardiac events-MACE) incelenmiştir.[17] Klopidogrel kullanan hastalar (n=9862) ile klopidogrel ve PPİ kullanan hastalar (n=4521) karşılaştırılmıştır. Bu ikinci grupta birinci yıl sonunda MACE oranları kaydedeğer olarak daha fazla saptanmıştır.[18] Bu çalışma ile ilgili önyargılardan bir tanesi ise klopidogrel ve PPİ kombinasyonu kullanan hastalarda mide koruyucu olarak PPİ kullanım sebebini açıklamamasıdır. Aynı zamanda retrospektif çalışmanın sınırlayıcı olmasının sonuçları; diğer medikasyonlara karşı kör olması (aspirin ve PPİ) ve aile hikâyesi, tütün kullanımı, AKB, serum yağ seviyeleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri için eksik bilgi içermesidir. İkinci çalışma geniş sıkalalı bir çalışmanın alt grup analizini içerir ve bu CREDO (Clopidogrel for the Reduction of events During Observation) çalışması PPİ ve klopidogrel kombinasyonuna ait zararlı bir etki saptamamıştır.[18] Bu alt grup analizinde PPİ ve klopidogrel kombinasyonu kullanan hastalarda mortalite ve MACCE oranları analiz edilmiş ve advers etkilerde faklılık rapor edilmemiştir. Her iki çalışmada PPİ alan hastalar, daha yüksek kardiyovasküler risk profiline sahiptir. CREDO çalışmasında PPİ kullanan hastalardaki advers etkiler klopidogrel tedavisi ile ilişkilendirilememiştir. Sempozyumda her iki çalışma sonuçlarının mevcut rutin tedaviyi değiştirmeye yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çelişkili sonuçları çözüme ulaştıracak COGENT–1 (the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events) çalışmasında; aspirin-klopidogrel dual tedavi alan koroner arter hastalarına, PPİ (20mg omeprazol) eklenmiş ve plasebo grubuyla karşılaştırma yapılması planlanmıştır. 75 mg klopidogrel ve 20 mg omeprazol içeren kombine tabletler oluşturulmuş ve günde bir kez olmak üzere 4000 hastaya, 12 ay boyunca verilmesi planlanmıştır ancak çalışma henüz sonlanmamıştır.

Sonuç olarak, Juurlink ve ark.[6] 1 Nisan 2002 ile 31 Aralık 2007 tarihleri arasında altı yıllık bir çalışmanın sonuçlarını açıkladılar. Bu periyodda araştırmacılar klopidogrel kullanan 13,636 postinfarktüs hastayı incelemişler ve 734 hastayı çalışmaya almışlar. PPİ tedavisini başlama zamanını anahtar parametre kullanarak, ilk 30 günde PPİ başlanan birinci grup, 31–90 gün arasında PPİ başlanan ikinci grup ve 91–180 gün arasında PPİ başlanan üçüncü grup oluşturulmuş. Klopidogrel kullanan hastalarda MACE insidansı 90. günde ve bir yıl sonra olmak üzere iki ayrı zaman noktası saptanmış. Her iki zaman noktasında da reinfarktüs oranları PPİ kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuş. İkinci ve üçüncü grup hastalar ile Mİ sonrası klopidogrel kullanmayan hastaların reinfarktüs artış oranları arasında fark saptanmamış. Tüm bunlara ek olarak antiasit olarak CYP2C19'u etkilemeyen tedavi seçenekleri (H2 blokörleri ve pantoprazol) kullanan hastalarda, PPİ (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol)

kullanmayan hastalara göre reinfarktüs oranlarında artış saptanmış. Omeprazol, lansoprazol veya rabeprazol kullanan hastalar arasında reinfarktüs risklerinde aynı oranda artış saptanmış.

Klopidogrel ve PPİ Birlikte Reçete Edelim mi?

Eğer her iki ilaç da klinik olarak endike ise:

1-Gençlerde, histamin–2 reseptör antagonistleri PPİ'ne alternatif olarak kullanılabilir ama etkinliğinin PPİ'ne göre daha az olduğu unutulmamalıdır. Yaşlılarda ise simetidin ve ranitidinin antikolinerjik etkileri nedeniyle kullanımı daha kısıtlıdır.

2-Eğer PPİ reçete edilecek ise bu pantoprazol olmalıdır çünkü karaciğerde primer olarak sitokrom P450 sisteminin dışındaki sulfotransferaz yolağı ile metabolize olur.[19]

3-Her iki ajanın da yarılanma ömürlerinin kısa olduğu göz önüne alındığında birini sabah diğerinin ise akşam verilmesi teorik olarak ilaç etkileşimini azaltacaktır.

kaynaklar

1. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of associated with aspirin: the randomized, double- blind OCLA [omeprazole clopidogrel aspirin] study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51(22):256–60
2. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomittant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301(9):937–44
3. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, 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 Consensus Documents. Circulation. 2008;118(3):1894-909
4. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. J Thromb Haemost. 2006;4(11):2508–9
5. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost. 2009;101(4):714–9
6. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko 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):713–8
7. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at: SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas, NV, 2009
8. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Eng J Med. 2009;360(22):363-75
9. Chow CK, Moayyedi P, Devereaux PJ. Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel? Pol Arch Med Wewn. 2009;119(9):564–8
10. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1822-34
11. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors- emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(3):27–36
12. Anderson T. Pharmocokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. Clin Pharmokinet. 1996;31(1):9–28
13. Meyer UA. Metabolic interactions of lansoprazole, omeprazole, and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8(1):21–5
14. Li XQ, Anderssons T, Alstrom M, Weidolf L. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. Drug Metab Dispos. 2004;32(8):821–7
15. Saira Chand Khalique and Angela Cheng-Lai. Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. Cardiology in Review. 2009;17(4):198–200
16. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. Digestion. 2008;77(3-4):173–7
17. Aubert R, Epstein RS, Teagarden JR, Xia F, Yao J, Desta Z, et al. Proton pump inhibitors effect on clopidogrel effectiveness: Clopidogrel Medco Outcomes Study. Circulation. 2008;118(1):815-6
18. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. Circulation. 2008;118(1):815-6
19. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pumpinhibitors: asystemic review. Pharmacotherapy. 2003;23(3):460–71