



Koroner Yoğun Bakımda Yatan Akut Koroner Sendrom Hastalarında Tienopiridin ve Proton Pompa İnhibitör Kullanımı

Mustafa Ozan Gürsoy¹, Mustafa Yıldız²

¹ Gaziemir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan hastalarda genellikle ikili antiplatelet tedavi uygulanmaktadır ki en sık olarak asetilsalisilik asit ve tienopiridinler kullanılır. Bu grup hastalar genellikle daha yaşlıdır ve komorbid hastalıklara sahiptirler; bu nedenle olası gastrointestinal kanama riski nedeniyle gastrik korumaya ihtiyaç duyarlar. Koroner yoğun bakımda yatan hastalara standart tedaviye genellikle proton pompa inhibitörleri (PPI) eklenir. Şu ana kadar PPI ile tienopiridin grubu ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimi değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Çelişkili sonuçlar bulunmuştur; bazı çalışmalarda PPI kullanımı sonrası artmış kardiyovasküler risk görülürken, bazılarında anlamlı klinik fark saptanmamıştır. PPI ile tienopiridin grubu ilaçların birlikte kullanımına kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Daha sonradan piyasaya sürülen PPI'lar (pantoprazol gibi) AKS hastalarında daha güvenilir gözükülmektedir. Bu yazıda geçmiş literatür ışığında AKS hastalarında PPI ve tienopiridinlerin birlikte kullanılmasında ortaya çıkabilen bu iyi bilinen ilaç etkileşimi özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tienopiridin; proton pompası inhibitörü; akut koroner sendrom; ilaç etkileşimleri

Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines in Acute Coronary Syndrome Patients Followed Up in the Intensive Cardiac Care Unit

ABSTRACT

Patients with an established diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) require dual antiplatelet therapy, which is most commonly composed of acetyl salicylic acid and thienopyridines. This group of patients usually comprises older subjects with comorbid diseases and need gastric protection for potential gastrointestinal bleeding. At the time of admission in intensive cardiac care units, proton pump inhibitors (PPIs) are usually used for standard medical treatment. Several studies have evaluated the potential interaction between PPIs and thienopyridines; however, they have reported conflicting results. Some studies found increased cardiovascular risk after the use of PPIs, whereas others did not detect any clinically significant risk. The rational use of concomitant thienopyridines and PPIs should be decided after weighing their risks against their benefits. The use of latest PPIs such as pantoprazole seems to be safe in ACS patients. This study summarizes the well-known interaction of PPIs and thienopyridines in ACS patients on the basis of previous literature.

Key Words: Thienopyridine; proton pump inhibitors; acute coronary syndrome; drug interactions

Akut koroner sendromlar (AKS) günümüz koroner yoğun bakımda yatan hastaların önemli yükünü oluşturmaktadır. AKS'lerdeki ortak patoloji, aterosklerotik plağın erozyonu, yırtılması veya her ikisinin birlikte gerçekleşmesi sonucunda koroner damar içerisinde trombus oluşumudur⁽¹⁾. AKS tedavisinde yıllardır kullanılan esas antitrombotik ajan aspirin olmakla beraber kılavuzlarda belirtilen ve kullanılması gereken diğer önemli ilaçlar adenozin difosfat P2Y₁₂ reseptörünü inhibe eden tienopiridin grubu ilaçlardır. CAPRIE çalışmasında (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events) yüksek riskli hastalarda klopidogrel ile aspirin primer sonlanım noktaları [iskemik inme, miyokart infarktüsü (Mİ), vasküler nedenli ölüm] açısından karşılaştırılmıştır. Klopidogrel kullanımı ile olay sıklığının %8.7 oranında azaldığı görülmüştür (%5.32'ye karşılık %5.83; p= 0.042)⁽²⁾. TRITON-TIMI 38 çalışmasında prasugrel klopidogrel ile kıyaslanmış, bir yıl sonunda, prasugrel'in primer birleşik sonlanım noktaları olan kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümlerle sonuçlanmayan Mİ ve inme oranlarını (%9.9'a karşılık %12.1, p= 0.0004) azalttığı görülmüştür⁽³⁾. PLATO çalışmasında ise klopidogrel ve tikagrelor kıyaslanmış,

Yazışma Adresi

Mustafa Ozan Gürsoy

E-posta: m.ozangursoy@yahoo.com

Geliş Tarihi: 04.12.2013

Kabul Tarihi: 06.12.2013

@Telif Hakkı 2016 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

tikagrelorun AKS'li hastalarda klopidogrelle kıyasla ölüm, Mİ ve inme gibi son noktaları azalttığını; kanamanın ise tikagrelorla birlikte artmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Tienopiridin grubu ilaçlar aktif metabolitlere dönüşebilmek için CYP450 enzim sistemine ihtiyaç duyarlar. Bu enzimler için substrat olan ilaçlarla etkileşim meydana gelebilir. Klopidogrel diğer tienopiridinlere kıyasla biyoaktivasyon açısından CYP2C19 enzimine güçlü bir şekilde bağımlıdır, bu nedenle ilaç etkileşimlerinden daha çok etkilenmektedir⁽⁵⁾. CYP2C19 enzim sistemi üzerinde etkisi olan bazı ilaçlar klopidogrel'in etkinliğini bozabilir. Bunlardan bazıları fluksetin, fluvoksamin, sitalopram, klozapin, olanzapin, diazepam, cimetidine, flukonazol ve ketokonazoldür⁽⁶⁾. Ayrıca proton pompa inhibitörleri (PPI) omeprazol, esomeprazol, lansoprazol ve pantoprazol de klopidogrel ile etkileşebilir. PPI klopidogrel ile etkileşime giren önemli bir ilaç grubudur. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, AKS tanısıyla hastaneye yatmış hastalarda, taburcu olduktan sonra PPI kullanımı kardiyovasküler olaylarda artışa neden olmuştur⁽⁷⁾. AKS ve perkütan koroner girişim sonrası ikili antitrombotik tedaviye bağlı kanama sıklığı artışı PPI kullanımını beraberinde getirmiştir. PPI'ların da sitokrom P450 enzim sistemini kullanarak metabolize olması, etkileşime neden olabilmektedir⁽⁸⁾.

Tienopiridinler ile ilaç etkileşimi açısından ilk gözlemler PPI olan omeprazol ile klopidogrel arasındaki ilişkiden edinilmiştir⁽⁹⁾. Klopidogrel/PPI etkileşimi birçok çalışmada araştırılmıştır. Azalmış antiplatelet etkinlik eks vivo çalışmalarda gösterilmiştir^(10,11). Omeprazol ile gösterilen bu ilaç etkileşimi diğer bazı PPI'larda (pantoprazol ve esomeprazol) çok daha az belirgindir. Bunun nedeni bu PPI'ların CYP2C9'u daha az oranda etkilemesidir^(12,13). Öbür yandan PRINCIPLE-TIMI 44 çalışmasının post-hoc analiz sonuçlarına göre klopidogrel kullanımı ile birlikte herhangi bir PPI kullanımı sonrası azalmış platelet inhibisyonu izlenmiştir⁽¹⁴⁾. Juurlink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omeprazol, lansoprazol veya rabeprazol ile rekürren miyokart infarktüsünde artmış bir risk saptanmışken, bu etki pantoprazol ile görülmemiştir⁽¹⁵⁾.

Bazı çalışmalarda perkütan koroner girişim sonrası majör AKS insidansında artma gösterilirken bazı çalışmalarda ise herhangi bir önemli klinik etkileşim izlenmemiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Yukarıda belirtilen sonuçlardan sonra bazı yazarlar ranitidin veya diğer H2-reseptör antagonistlerinin kullanımını önermişlerdir. Hatta "Food and Drug Administration (FDA)" omeprazolün klopidogrel'in etkinliğini %50 oranda azalttığına dair güvenlik uyarısı yapmıştır. Tüm bu eks vivo ve gözlemsel çalışmalar tıp dünyasında tartışmalara neden olmuştur. Yakın zamanda yapılan bazı meta-analizlerde de daha önce yapılan çalışmaların heterojenitesine dikkat çekilmiştir ki bu da daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmaların gereksinimini göstermektedir^(19,20).

Erken sonlandırılan randomize kontrollü çalışmalardan biri de COGENT çalışmasıdır⁽²¹⁾. Perkütan koroner girişim yapılan AKS hastalarında ikili antiplatelet tedavi (klopidogrel + aspirin) ile omeprazol kullanımı arasındaki etkileşim araştırılmış. İlk sonuçlara göre klopidogrel kullanımı ile klopidogrel ve birlikte omeprazol kullanan hastalar arasında kardiyovasküler sonlanım açısından önemli fark saptanmadı. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonucuna göre omeprazol ile klopidogrel arasındaki ilaç etkileşiminin klinik önemi net değildir⁽²²⁾. PLATO çalışmasında klopidogrel veya tikagrelor kullanan AKS hastalarında PPI kullanımının etkisi araştırılmıştır. Kardiyovasküler olaylarda artış izlenmesine rağmen klopidogrel veya tikagrelor subgrupları arasında fark izlenmemiştir. Tikagrelorün PPI ile farmokinetik veya farmakodinamik etkileşimi yoktur ve kardiyovasküler olaylardaki bu artış PPI kullanması gereken hasta popülasyonun daha çok komorbid duruma sahip hastalardan oluşması ve AKS için daha yüksek risk taşıyor olması ile yakından ilişkilidir.

Sonuç olarak koroner yoğun bakımda yatan AKS hastalarında antiplatelet ajan olarak aspirin ile birlikte tienopiridinler çok sık kullanılmakta ve beraberinde gastrointestinal koruma amaçlı tedaviye PPI eklenmesi gerekmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilse de kar-zarar oranı hesaba katıldığında ölümcül gastrointestinal kanamalara karşı tedaviye PPI eklenmesi makul görünmektedir. Özellikle güvenilirliği ispatlanan pantoprazol ve benzeri PPI'lar koroner yoğun bakımda yatan AKS hastalarında kullanılabilir. Yakın gelecekte yapılan çalışmalar PPI ve tienopiridin arasındaki ilaç etkileşimlerine daha çok ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
2. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
5. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-9.
6. Mackenzie IS, Coughtrie MWH, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med* 2010;268:516-29.
7. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, 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.
8. Khalique SC, Cheng-Lai A. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Cardiol Rev* 2009;17:198-200.

9. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
10. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. American College of Cardiology Foundation; American College of Gastroenterology; American Heart Association. ACCF/ ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2009;103:2890-907.
11. Zuern CS, Geisler T, Lutinsky N, Winter S, Schwab M, Gawaz M. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010;125:e51-4.
12. 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;101:714-9.
13. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. The influence of proton pump inhibitors on the antiplatelet potency of clopidogrel evaluated by 5 different platelet function tests. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:532-9.
14. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al. PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
15. 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;180:713-8.
16. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study. *Pharmacotherapy* 2010;30:787-96.
17. Schmidt M, Johansen MB, Robertson DJ, Maeng M, Kaltoft A, Jensen LO, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors is not associated with major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:165-74.
18. Hsiao FY, Mullins CD, Wen YW, Huang WF, Chen PF, Tsai YW. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Pharmaco-Epidemiology and Drug Safety* 2011;20:1043-9.
19. 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;31:810-23.
20. Chen M, Wei JF, Xu YN, Liu XJ, Huang DJ. A Meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovascular Therapeutics* 2012;30:227-33.
21. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363:1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
22. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125:978-86.