

Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplateletowego

Position paper of the Working Group of Three Polish National Consultants in internal medicine, gastroenterology and cardiology concerning the rules of gastrointestinal complications' prevention during the antiplatelet treatment

Jacek Imiela^{1,2}, Grzegorz Opolski^{3,4}, Grażyna Rydzewska^{5,6}, Dorota Baczevska-Mazurkiewicz⁵, Robert Małeck¹, Krzysztof J. Filipiak³

¹ Oddział Wewnętrzny i Nefrologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

² Konsultant krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych

³ I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii

⁵ Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

⁶ Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii

Kardiologia Polska 2009; 67: 536-538

Pod koniec 2008 r. eksperci amerykańskich towarzystw kardiologicznych – *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) i *American Heart Association* (AHA), oraz Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (*American College of Gastroenterology*, ACG) opublikowali wspólne stanowisko, w którym zebrano zalecenia mające zmniejszyć ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, a zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego, w grupie chorych leczonych przeciwplateletowo [1]. Z powodu braku takiego dokumentu opracowanego przez gremia europejskie znajomość tych zaleceń wydaje się niezwykle istotna, a członkowie powołanej *ad hoc* polskiej Grupy Roboczej zalecają ich rozpowszechnienie i stosowanie w praktyce w naszym kraju.

Liczne obserwacje potwierdzają istnienie grup chorych podwyższonego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych te-

rapii przeciwplateletowej. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest dodatni wywiad choroby wrzodowej, zwłaszcza powikłanej krwawieniem. Ryzyko wzrasta też z wiekiem, szczególnie po 60. roku życia, u osób z dodatnim wywiadem wcześniejszego krwawienia o innej niż przewód pokarmowy lokalizacji, u kobiet, u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek, u osób przyjmujących glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, z dyspepsją lub objawami choroby refluksowej przełyku. Istotnie częściej powikłania występują przy terapii skojarzonej preparatem przeciwplateletowym i doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. Dotyczy to szczególnie osób leczonych intensywnie przeciwplateletowo i przeciwzakrzepowo, w tym chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Wymaga to przyjęcia przez internistów, gastrologów i kardiologów wspólnej taktyki zapobiegania powikłaniom krwotocznym z przewodu pokarmowego.

Adres do korespondencji:

Sekretarz Grupy Roboczej – prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 19 58, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

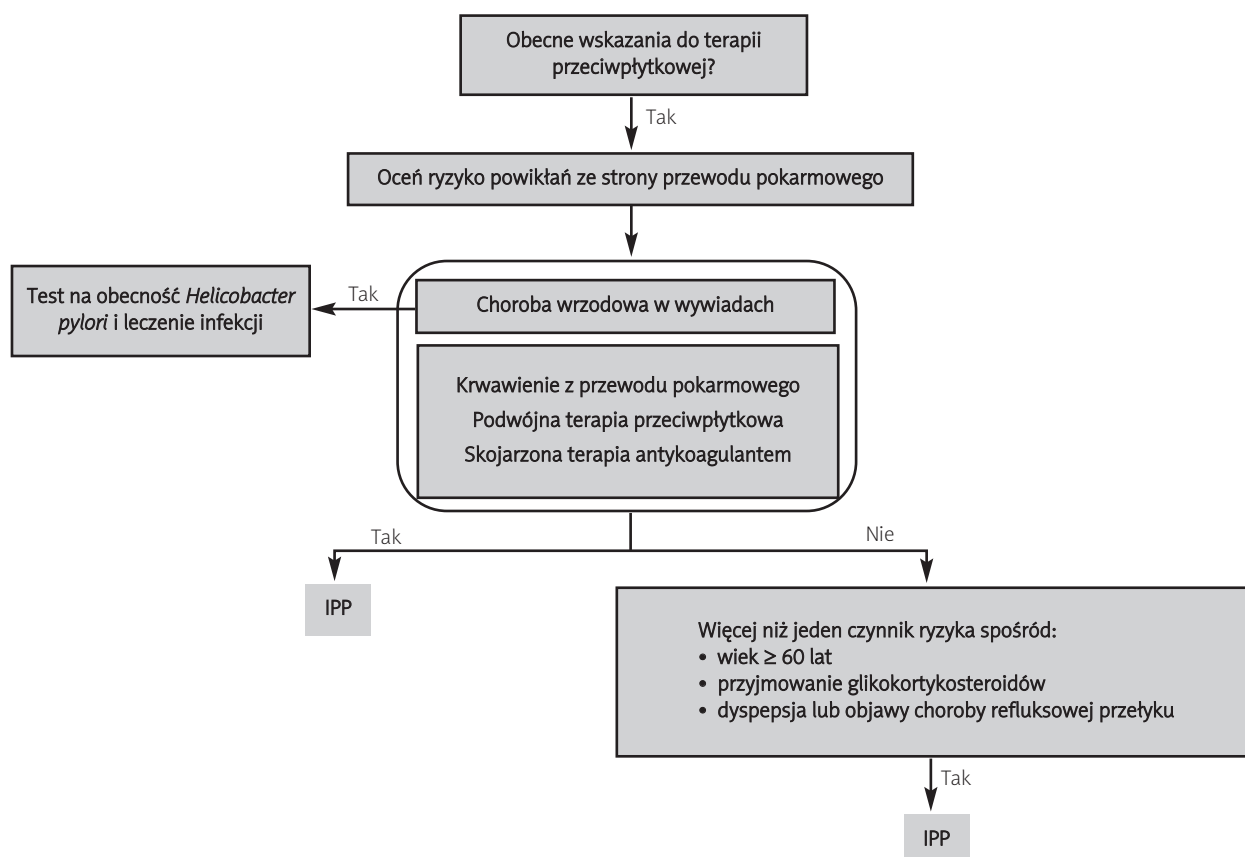
Uwaga: niniejszy konsensus przestany został jednocześnie z prośbą o publikację do kilku polskich pism: internistycznych, gastroenterologicznych i kardiologicznych. Udostępniono go również na stronach internetowych konsultantów krajowych odpowiednich dziedzin.

U większości chorych przyjmujących przewlekle kwas acetylosalicylowy (ASA) w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych należy dążyć do stosowania małych dawek leku. Stwierdzono, że dawki dobowe rzędu 75–160 mg są równie skutecznie jak dawki większe. Wraz ze wzrostem przyjmowanej dawki nie obserwuje się dalszej redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, za to wyraźnie wzrasta częstość powikłań. Jako regułę należy zatem przyjmując rutynowe stosowanie ASA w dawce 75 mg/dobę ze wskazań kardiologicznych. Jedyną zalecaną grupą leków o potwierdzonej skuteczności w prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych są inhibitory pompy protonowej (IPP). Łatwe dawkowanie (raz na dobę) i bardzo rzadkie działania niepożądane przyczyniły się do szerokiego rozpowszechnienia tych leków. Skuteczność IPP potwierdzono w licznych badaniach oceniających obecność zmian w gastroscopii i częstość krwawień z przewodu pokarmowego.

Towarzystwa ACCF, AHA i ACG we wspólnym dokumencie opublikowały schemat postępowania w celu przeciwdziałania powikłaniom żołądkowo-jelitowym u chorych leczonych przeciwplatekowo (Rycina 1). Ekspertsi uzależniają stosowanie prewencji od obecności czynników ryzyka. Osobom z dodatnim wywiadem choroby wrzodowej, z krwa-

wieniem z przewodu pokarmowego, stosującym podwójną terapię przeciwplatekową lub przyjmującym doustny lek przeciwkrzepliwy należy prewencyjnie zalecić IPP. Dodatkowo u chorych z dodatnim wywiadem choroby wrzodowej należy dążyć do wykonania testu na obecność *Helicobacter pylori* (jeżeli nie był wykonany wcześniej), a jeśli wynik jest dodatni – zastosować leczenie eradycyjne. Skuteczna eradycja nie zwalnia chorego z przyjmowania IPP. Prewencyjnie IPP zalecany jest także u osób, u których występują co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 60 lat, terapia glikokortykosteroidami, objawy dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku.

Istotnym problemem terapeutycznym okazuje się jednak wybór konkretnego IPP w przytoczonych powyżej wskazaniach. W ostatnim czasie ukazała się seria doniesień wskazujących, że stosowanie omeprazolu i innych IPP zmniejsza przeciwplatekowy efekt kłopidogrelu. Nie obserwowano jednak podobnych działań po zastosowaniu esomeprazolu i pantoprazolu. Tłumaczy się to najczęściej konkurencyjnym metabolizowaniem niektórych IPP oraz kłopidogrelu przez izoenzym 2C19 cytochromu P-450 (CYP2C19), być może również przez inne formy tego cytochromu [2–7].



Rycina 1. Prewencja powikłań żołądkowo-jelitowych – schemat postępowania. Zalecane przez polską Grupę Roboczą na podstawie wytycznych ACCF/AHA/ACG

W związku z powyższymi doniesieniami i wynikami najnowszych opublikowanych badań klinicznych polska Grupa Robocza zaleca:

1. U chorych przyjmujących ASA **należy stosować IPP w razie:**
 - wywiadu choroby wrzodowej,
 - wywiadu krwawienia z przewodu pokarmowego w przeszłości,
 - podwójnego leczenia przeciwplateletowego (ASA i klopidogrel),
 - leczenia przeciwzakrzepowego skojarzonego z leczeniem przeciwplateletowym (terapia skojarzona – lek przeciwplateletowy i lek przeciwzakrzepowy, lub potrójna terapia dwoma lekami przeciwplateletowymi i lekiem przeciwzakrzepowym),
 - współistnienia co najmniej 2 spośród następujących czynników ryzyka: wiek ≥ 60 lat, leczenie glikokortykosteroidami, obecność objawów dyspepsji lub choroby refluksowej przełyku.
2. Przy podejmowaniu indywidualnej decyzji o prewencyjnym zastosowaniu IPP należy również uwzględnić inne czynniki ryzyka, nieujęte w konsensusie amerykańskim, takie jak: przewlekła choroba nerek, płeć żeńska, przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
3. Należy zalecić prewencyjne stosowanie IPP **tak długo, jak trwa czynnik ryzyka** określony na Rycinie 1.
 - algorytmie postępowania wg zaleceń towarzystw amerykańskich (np. stosowanie IPP u chorych po ostrym zespole wieńcowym tak długo, jak długo trwa leczenie skojarzone ASA i klopidogrelem).
4. U chorych leczonych klopidogrelem preferowanymi IPP są **esomeprazol lub pantoprazol**, nie zaleca się natomiast stosowania innych IPP, a zwłaszcza omeprazolu, z uwagi na ryzyko istotnych interakcji lekowych z klopidogrelem.

Piśmiennictwo

1. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, 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 Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-17.
2. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
3. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84.
4. Ho PM, Maddox TM, Wang L, 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.
5. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-5.
6. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 31: 180-7.
7. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów

Autorzy opracowania nie pobierali wynagrodzenia za przygotowanie niniejszego manuskryptu. Przedstawiony konsensus powstał w wyniku przedyskutowania i spisania wniosków z dyskusji panelowej dotyczącej prezentowanego zagadnienia, zorganizowanej i moderowanej przez podmiot niezależny, niezaangażowany w dystrybucję inhibitorów pompy protonowej na rynku farmaceutycznym. Spisania dyskusji i nadania jej formy artykułu podjął się sekretarz spotkania – prof. Krzysztof J. Filipiak. Profesor Krzysztof J. Filipiak zgłasza potencjalny konflikt interesów – jest przewodniczącym Komitetu Terapeutycznego Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – współautorem receptariusza obowiązującego w tym szpitalu. Profesor Grzegorz Opolski, prof. Grażyna Rydzewska, prof. Jacek Imiela, dr Dorota Baczevska-Mazurkiewicz i dr Robert Matecki nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.