

ГАСТРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ АНТИТРОМБОЦИТНА ТЕРАПИЯ

Кои са предимствата на рабепразола?

Масовата употребата на антитромбоцитните лекарствени средства (ЛС) през последните години, особено сред хората в напреднала възраст, е свързана с нарастване на честотата и тежестта на кръвоизливите от горния гастроинтестинален тракт (ГИТ) и в по-малка степен от долния ГИТ. Гастропротекцията е показана при всички лица, приемащи антитромбоцитни ЛС, които имат повишен риск за кървене от горния ГИТ.



проф. д-р Любмила Матева

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ-София

Как да осигурим ефективна и безопасна гастропротекция при антитромбоцитна терапия (АТ)?

Еднократният прием на инхибитор на протонната помпа (ИПП) в стандартна доза отдавна е утвърден като ефективно средство за гастропротекция. Продължителността на лечението с ИПП при АТ е без ограничения. ИПП намаляват както смъртността от гастроинтестинално кървене, така и сърдечно-съдовата смъртност поради подобряване на придържането към АТ, особено към терапия с ацетилсалицилова киселина (АСК). Ползите от продължителната гастропротекция надвишават рисковете^[1-5]. ИПП не променят стомашната абсорбция на АСК. Омепразол и езомепразол потискат значимо ефекта на клопидогрел за разлика от останалите ИПП^[6-9]. Въпреки липсата на данни за клинично значим ефект на тези взаимодействия върху прогнозата на сърдечно-съдовото заболяване, резултатите от сравнителните проучвания на ИПП са базата омепразол и езомепразол да не се препоръчват при пациенти, приемащи клопидогрел^[10-13]. ИПП, които могат

да се използват заедно с клопидогрел са пантопразол, рабепразол, лансопразол и декслансопразол. Голям брой проучвания поставят под въпрос безопасността на дългосрочното използване на ИПП, но силата на доказателствата за това е ниска до много ниска. Задълбочените анализи и новите данни дават основание за множество промени в приложението на ИПП, но подкрепят дълготрайната терапия с ИПП при лицата с висок риск от кървене при АТ^[2-5,10-17].

Кои са предимствата на рабепразола (РАВ)?

От гледна точка на гастропротекцията при АТ, рабепразол има следните предимства:

Бърз, мощен и постоянен антисекреторен ефект във времето

В сравнение с другите ИПП, рабепразол най-бързо напълно инхибира протонните помпи в 100% още на 5^{ма} минута от инкубацията с изолирани везикули от стомашна лигавица^[18]. ИПП се различават по

своята скорост на активиране в зависимост от реактивността на молекулата и рН на околната среда. Те се превръщат от пролекарства в активни сулфенамидни съединения, които реагират с цистеиновите (-SH) групи върху повърхността на протонната помпа (H⁺, K⁺ -АТ Фаза-та)^[19]. Рабепразол има най-високата йонизационна константа (рКа) спрямо другите ИПП. При ниско рН няма разлика в степента на активиране на отделните ИПП, но при по-високо рН, рабепразол се активира най-бързо (за 7 минути при рН5, срещу повече от 1 час за останалите ИПП)^[18,32]. Това е в основата на бързото инхибиране на функцията на протонната помпа от рабепразол при обичайното рН на стомаха. Промените в рН през първото генонощие като цяло и поотделно за деня и нощта, също са най-значими при рабепразол^[20]. Първата доза 20 mg рабепразол осигурява 88% от максималното потискане на киселинната секреция. Начало на максимално инхибиране настъпва още с началото на действието – на 4^{та} час и продължава 24 часа. Максималното инхибиране на стомашната киселинност е 90%, а в хранопровода – 94%^[21]. Множество клинични проучвания потвърждават ранния, мощен и постоянен антисекреторен ефект на рабепразол^[22-29]. Рабепразол осигурява 24-часов контрол на киселинната секреция с рН над 3 за стомаха и рН над 4 за хранопровода, т.е. условия за ефективна антисекреторна терапия при всички пептични заболявания.

Антибактериална активност срещу *H. pylori* и по-ефективна ерадикация на инфекцията

Сред ИПП рабепразол има най-силен инхибиторен ефект върху бактериалната уреазна активност^[30]. Така нарушава активността на бактерията и засилва чувствителността към антибиотици. Бързото повишаване на рН е важен фактор за успешното лечение на инфекцията. По-високото рН е по-неблагоприятна среда за бактерии, но също повиша антибиотичната активност^[31,32]. Рабепразол базирания терапия достига по-висока честота на ерадикация на *H. pylori* в сравнение с тази на омепразол, ланзопразол и пантопразол при всички антибактериални схеми^[33]. Дава и възможност за скъсяване на продължителността на терапията.

Специфичен чернодробен метаболизъм

За разлика от другите ИПП, рабепразол се метаболизира главно чрез неензимна редукция до тиоетерно съединение с незначително участие на CYP2C19 и CYP3A4^[34,35]. Това определя и по-слабото влияние на генетичния полиморфизъм в CYP2C19, както и взаимодействия с ЛС, които имат предимно чернодробен метаболизъм през CYP-ензимите.

По-слабо влияние на генетично зависимите вариации в терапевтичния отговор

Активността на CYP2C19 е генетично детерминирана. Генетичният полиморфизъм в CYP2C19 се отразява на метаболизма на ИПП^[31,34-37]. Бързите метаболитори, които се срещат по-често при бялата раса, имат по-ниска концентрация на ИПП в кръвта, съответно по-слабо потискане на стомашната киселинност. Обратно, бавните метаболитори са свързани с по-висока концентрация на ИПП в кръвта и по-силен антисекреторен

ефект. При бързите метаболитори стандартните дози на омепразол, ланзопразол и пантопразол могат да бъдат недостатъчни. Необходими са по-високи дози за достигане на желаня антисекреторен ефект. Влиянието на фенотипните различия върху ефекта на рабепразол не е клинично значимо. Интериндивидуалните различия са по-малки, а ефектът – по-предсказуем. Не се налага увеличаване на дозата.

Лекарствени взаимодействия

Особеностите на чернодробния метаболизъм на рабепразол предполагат нисък риск за взаимодействие с лекарства, метаболизирани от CYP450 ензимната система, особено 2C19 изоензима. Не повлиява антитромбоцитния ефект на клопидогрел и не е необходимо коригиране на дозата на клопидогрел. Подходящ е за продължителна гастропротекция при АТ с клопидогрел. Не взаимодейства с теофилин, варфарин, фенитоин и диазепам^[37-40].

Добра поносимост и благоприятен профил на безопасност

Не се налага коригиране на дозата при лица в напреднала възраст, с хронично бъбречно заболяване и с лека до умерена чернодробна недостатъчност^[41-43].

Заклучение

Днес АТ е най-честата причина за кръвоизливи от горния ГИТ. Продължителен прием на ИПП е показан при всички болни с повишен риск за кръвене от горния ГИТ. Рабепразол 20 mg дневно има много предимства пред останалите ИПП за осъществяване на гастропротекция при АТ като бърз, мощен и постоянен антисекреторен ефект; предимства в ерадикацията на *H. pylori* инфекцията; метаболизъм с незначително

участие на CYP2C19 и CYP3A4, съответно по-слабо влияние на генетично зависимите вариации в терапевтичния отговор и неблагоприятни лекарствени взаимодействия; добра поносимост и благоприятен профил на безопасност, приложим без коригиране на дозата при напреднала възраст, хронично бъбречно заболяване и лека до умерено-тежка чернодробна недостатъчност. ■

Книгопис:

1. Abraham NS, Hasty MA, Arman EM et al. ACCF/AHA/ACC/AAS/AHA 2008 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/AHA/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 Expert Consensus Documents. Am Coll Cardiol. 2010;56(24):2051-2066.
2. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: an evidence-based review and Delphi Consensus. Drugs. 2017;77:547-561.
3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YK. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017;152:706-715.
4. NICE Clinical Guideline 141: Acute upper gastrointestinal bleeding: management. National Institute for Health and Clinical Excellence. June 2012 (Updated August 2016). <https://www.nice.org.uk/guidance/ig141>.
5. NICE. CNS Antiplaquet treatment. Last revised in September 2018. <https://cks.nice.org.uk/antiplaquet-treatment>.
6. Argente JJ, Gibben CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(1):65-74.
7. David Johnson DA, Baker D, E. Treatment with clopidogrel and proton pump inhibitors in combination: a review of emerging evidence. Open Journal of Internal Medicine, Suppl. 2011, 1, 45-55. doi:10.4236/ojim.2011.13011.
8. Freilinger AL, Lee RD, Mulford DJ et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. J Am Coll Cardiol. 2012; 58(14):1304-11.
9. Wu J, Jia LT, Shao LM, et al. Drug-drug interaction of rabeprazole and clopidogrel in healthy Chinese volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(2): 179-187.
10. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. 27/10/2010. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm231161.htm>
11. Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. Postgrad Med. 2014;126(3):239-45.
12. European Medicines Agency. Public statement: Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009, 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/NC500014409.pdf
13. Medicines Healthcare and Regulatory Agency (MHRA). Clopidogrel and proton pump inhibitors: interaction-updated advice. Drug Safety Update 2010; <http://www.mhra.gov.uk/SafetyInformation/DrugSafetyUpdates/CS0807711>.
14. Li L, Ganigly OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risk, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet. 2017; 390: 490-499.
15. All Wales Medicines Strategy Group. Safe Use of Proton Pump Inhibitors. February 2018.
16. Prazopolewski ER, Westphal ES, Rankin M, et al. Evaluating the Effect of Six Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effect of Clopidogrel. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;27(6):1582-1589.
17. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):95-101.
18. Besancon M, Simon A, Sachs G, Chin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J Biol Chem. 1997;272:22438-22446.
19. Kromer W, Kruger U, Huber R, Hartmann M, Steinjans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology. 1998;56:57-70.
20. Williams MP, Sercombe J, Hamilton M, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with omeprazole versus esomeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastric concentrations in young healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:1079-1089.
21. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 Suppl 3:3-10.
22. Gardner JD, Sloan S, Barth JA, Rodriguez-Stanley S, Robinson JR. Determination of onset, duration of action and maximal effect of rabeprazole on gastric and esophageal acidity in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Dig Dis Sci. 1998;43: 993-1000.
23. Pantolichova D, Dierka G, Jomof P et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antireflux activity of PPIs. Gastroenterology. 2000; 118:A1209. Abstract. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)01616-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)01616-1)
24. Robinson M, Malton PN, Rodriguez S, Greenwood B, Humphries TJ. Effects of oral rabeprazole on esophageal and gastric pH in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 1997;11:973-980.
25. Dekkers CPM, Baker JA, Thjodleifsson B, Gabrylewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:179-186.
26. Dekkers, CPM, Baker JA, Thjodleifsson B, Gabrylewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer – a European multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:789-795.
27. Dekkers CPM, Baker JA, Thjodleifsson B, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:40-47.
28. Thjodleifsson B, Baker JA, Dekkers C, Bjaaland T, Finnevig V, Humphries TJ. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse or erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease – a double-blind, multicentre, European trial. Dig Dis Sci. 2000;45:845-853.
29. Clout ML, Enas N, Humphries TJ, Basson S, and the Rabeprazole Study Group. Rabeprazole in the treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). Dig Dis Sci. 1998;43: 993-1000.
30. Tsuchiya M, Imamura I, Park JB, Kobuchi K. Helicobacter pylori urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. Biol Pharm Bull. 1995 Aug;18(8):1053-6.
31. Kita T, Tanigawa Y, Aoyama N et al. CYP2C19 Genotype Related Effect of Omeprazole on Intra-gastric pH and Anticellular Stability. Pharm Res. 2001; 18(5): 615-621.
32. Pucci F, Falicchi S, Casareo S, Piro G. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(3):363-79.
33. Mochizuki AG, Linares PM, Nysens OP et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(5):414-25. doi:10.1055/s0016-5085(12)02636-3
34. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Clin Pharmacokinet. 1996;31:9-28.
35. Ishizu T, Hara Y. Olflochromone P450 and the metabolism of proton pump inhibitors – emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 (Suppl):27-36.
36. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M et al. Role of Clopidogrel and Rabeprazole in Low-Dose Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury in Relation to CYP2C19 Genotype. Gastroenterol 2012; 142 (5), Suppl. 1, S-735. DOI: [https://doi.org/10.1055/s0016-5085\(12\)02636-3](https://doi.org/10.1055/s0016-5085(12)02636-3)
37. Funck-Brentano CI, Szymanski J, Steichen O, Ducrot D, Molimard M, Remones V, Azzi M, Gaussem P. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. Adv Cardiovasc Dis. 2013 Dec; 106(12):661-71. doi: 10.1016/j.acvd.2013.09.002. Epub 2013 Nov 15.
38. Ishizu T, Chika K, Maruyama K, et al. Comparison of the interaction potential of a new proton pump inhibitor, E5810, versus omeprazole with diazepam in intensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation. Clin Pharmacol Ther. 1995;58:155-164.
39. Humphries TJ, Nareb RV, Spora AC, Lazer JD, Laurent AL, Sparyns SA. Coadministration of rabeprazole sodium (E5810) does not affect the pharmacokinetics of antithyroid therapy in patients with Graves' disease. Gastroenterology. 1996;110(Suppl):A138. Abstract.
40. Humphries TJ, Nareb RV, Lazer JD, Sparyns SA. Drug-drug interaction evaluation of rabeprazole sodium: a clean/expected effect? Gut. 1996;39(Suppl):347. Abstract.
41. Laurent AL, Merrill GJ, Saito Y, Humphries TJ. Rabeprazole: pharmacokinetics and safety in the elderly. Clin Geriatr. 1999;7:27-33.
42. Kizawa W, Swan S, Gomes I, Humphries TJ. Rabeprazole: well tolerated in patients with stable, end-stage renal failure. J Clin Pharmacol. 1999;39:927-933.
43. Hoyumpa AM, Trevino-Natis H, Grimes I, Humphries TJ. Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. Clin Ther. 1999;21:691-701.