

Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy

Jan Gregar¹, Ivona Šímková¹, Karel Urbánek²

¹2. Interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

²Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Farmakokinetické interakce inhibitorů protonové pumpy (PPI) mohou nastat především ve fázi absorpce a eliminace. Mezi nejvýznamnější patří snížení vstřebávání azolových antimykotik a inhibice metabolismu diazepam, moklobemidu a aktivace klopidoogrelu na cytochromu P450 2C19. Inhibicí CYP3A4 mohou PPI zvyšovat plazmatické koncentrace takrolimu. Nejmenší interakční potenciál ve fázi metabolismu vykazuje pantoprazol. Ve fázi eliminace dochází ke snížení vylučování metotrexátu inhibicí protonové pumpy v ledvinových tubulech.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, lékové interakce, farmakokinetika, omeprazol, pantoprazol.

Interactions of proton pump inhibitors

Pharmacokinetic interactions of proton pump inhibitors (PPIs) can occur mainly during absorption and metabolism. Important interactions of PPIs are decreased absorption ofazole antimycotics, inhibition of metabolism of diazepam and moclobemide, and clopidogrel activation by cytochrome P450 2C19. Inhibition of CYP3A4 can cause an increase in plasma concentrations of tacrolimus. The lowest risk of interactions during metabolism has been found in pantoprazole. During the elimination phase, the excretion of methotrexate can be decreased by inhibition of the proton pump in the renal tubules.

Key words: proton pump inhibitors, drug interactions, pharmacokinetics, omeprazole, pantoprazole.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(4): 188–191

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou nejúčinnější inhibitory žaludeční sekrece využívané v léčbě onemocnění spojených s hyperaciditou v proximální části trávicího traktu. Mechanismem jejich účinku je inhibice H⁺/K⁺ ATPázy v parietálních buňkách sliznice žaludku. Tento enzym secernuje H⁺ ionty extracelulárně a po jejich spojení s Cl⁻ vzniká kyselina chlorovodíková. Zablokováním protonové pumpy je potlačena tvorba kyseliny chlorovodíkové bez ohledu na stav regulace povrchových receptorů parietálních buněk. Prvním PPI zavedeným do klinické praxe byl v roce 1988 omeprazol. Je známá řada látek se shodným mechanismem účinku, z nichž jsou kromě omeprazolu používány ještě pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol a esomeprazol (1). Všechny PPI se vyznačují vysokou účinností a bezpečností, ke které přispívá i minimální výskyt klinicky významných lékových interakcí.

Lékovou interakci obvykle definujeme jako ovlivnění účinku jednoho léku jiným lékem nebo složkou potravy. Rozlišujeme interakce farmaceutické (inkompatibilita), farmakodynamické nebo farmakokinetické. Interakce mohou mít nepříznivý, ale i příznivý vliv na výsledek léčby a mohou mít velmi různý klinický význam. Je třeba zdůraznit, že riziko interakce ještě neznamená, že tato interakce u konkrétního pacienta skutečně nastane, a ani skutečný vznik interakce neznamená, že ovlivní výsledek léčby nebo zdravotní stav pacienta (2).

V tomto článku bychom chtěli shrnout současné poznatky o potenciálně klinicky významných lékových interakcích inhibitorů

protonové pumpy, které jsou používány v ČR. Farmakodynamické interakce vyplývají z mechanismu účinku léků, bývají běžně využívány v terapii a jsou obecně známy, proto se jim v dalším textu nebudeme věnovat.

Přehled interakcí PPI Inkompatibilita

Inkompatibilita inhibitorů protonové pumpy jsou zaznamenávány prakticky pouze při parenterálním podání. Nastávají při použití nesprávného solventu k ředění přípravku ve formě prášku, k přípravě infuzního roztoku. Přestože je v SPC všech parenterálních přípravků PPI uvedeno, že smí být ředěny pouze v daných roztocích (jde o fyziologický roztok a 5 % roztok glukózy), jsou někdy z neznalosti aplikovány do roztoků balancovaných krystaloidních roztoků, se kterými interagují a stávají se zřejmě zcela neúčinnými. Zaznamenali jsme podobný případ u omeprazolu, kde byl ošetřující personál na svou chybu upozorněn poměrně dramatickou změnou zbarvení naředěného roztoku (obrázek 1). Při dodržení postupu předepsaného výrobcem v SPC však tento typ interakcí pochopitelně nehrozí.

Interakce ve fázi absorpce

Při perorálním podání léčiva závisí jeho absorpce mj. na pH v jednotlivých segmentech GIT. Pokud jde o vliv změněného pH v GIT, lipofilní léčiva se vstřebávají většinou prostou pasivní difuzí a tím jejich absorpce závisí na množství jejich neionizované frakce a tedy na pK_a látky a na pH v konkrétním segmentu GIT (2).

Inhibitory protonové pumpy zvyšují intragastrické pH a mohou tedy ovlivnit vstřebávání látek, jejichž absorpce je závislá na pH v žaludku. Rozpustnost a vstřebávání slabých bází je snížena vzestupem intragastrického pH, naopak je tomu u slabých kyselin (2). Příkladem slabé báze, jejíž absorpce je pH dependentní, je itakonazol (pK_a = 3,7), používaný v léčbě mykotických infekcí. Pro kompletní rozpuštění a vstřebání látky je nutné pH < 3. Obdobně je tomu u ketokonazolu a posakonazolu (3). K významnému snížení plazmatických koncentrací dochází také při současném podávání léků blokujících sekreci HCl a dasatinibu, inhibitoru proteinkináz, používaného k léčbě akutní myeloidní a akutní lymfoblastické leukemie. Zhoršené vstřebávání se dá očekávat i u perorálních přípravků s obsahem železa (sírany železnaté).

Existuje jistý potenciál pro lékové interakce mezi inhibitory protonové pumpy a sloučeninami, které se chovají jako substrát, inhibitor či induktor P-glykoproteinu, membránově vázaného

Obrázek 1. Interakce po nedodržení předepsaného způsobu ředění a aplikace – přidání injekčního omeprazolu do balancovaného roztoku elektrolytů. Změna barvy 2 hodiny po naředění



transportéru epitelálních buněk tenkého střeva. Stejně dobře jako substrátem tohoto transportního systému mohou omeprazol, lansoprazol a pantoprazol inhibovat P-glykoproteinem zprostředkovaný transport digoxinu zpět do lumen střeva (4). To by teoreticky mohlo vést ke zvýšení jeho plazmatické koncentrace. Zvýšení plazmatických koncentrací a plochy pod křivkou digoxinu při současné léčbě omeprazolem bylo skutečně dokumentováno, interakce je však hodnocena jako málo závažná a není zatím zcela jasné, jestli je skutečně způsobena uvedeným mechanismem inhibice P-glykoproteinu.

Interakce ve fázi metabolismu

Inhibitory protonové pumpy jsou metabolizovány v I. fázi enzymatickým komplexem cytochromu P450. Hlavními formami, které se účastní jejich biotransformace, jsou CYP2C19 a CYP3A4. Pro biotransformaci léčiv i pro jejich interakce na úrovni oxidativního metabolismu má význam především aktivita těchto enzymů v tenkém střevě a játrech (5). Rozdílná afinita jednotlivých PPI vede k určitým rozdílům v jejich interakčním potenciálu. Riziko skutečného vzniku lékové interakce však záleží na mnoha dalších faktorech ze strany pacienta, především na jeho genetické predispozici (rychlý nebo pomalý metabolizátor), kouření, konkomitantních onemocněních atp.

Omeprazol je kompletně metabolizován formami CYP2C19 a CYP3A4, přitom jeho afinita k CYP2C19 je asi desetinásobně vyšší, než k CYP3A4. Právě inhibicí CYP2C19 se vysvětluje většina dosud popsaných interakcí omeprazolu. Dobře dokumentovaným příkladem je snížení clearance diazepamů po jednorázovém podání 20 mg omeprazolu o 20–26%. Tato interakce může vést k prodloužení účinku CNS, vyskytuje se však pouze u rychlých metabolizátorů na CYP2C19 (6). Kvůli možné inhibici CYP2C19 a současně CYP2D6 omeprazolem a zvýšenému riziku nežádoucích účinků se doporučuje vyhnout se i současnému podávání antidepressiva moklobemidu (7). Inhibicí metabolismu je též vysvětlována interakce omeprazolu s warfarinem, která je obvykle hodnocena jako málo závažná. Je však vhodné při zahájení i ukončení léčby omeprazolem u warfarinizovaných pacientů věnovat zvýšenou pozornost kontrolám INR a v případě potřeby upravit dávkování warfarinu.

Nepochybně nejznámější a nejdiskutovanější interakcí omeprazolu je jeho inhibice metabolismu klopidoogrelu na jeho aktivní metabolit izoformou 2C19 cytochromu P450. Vznik této interakce vede k neúčinnosti antiagregační léčby s rizikem velmi závažných trombotických komplikací (8). Existence této lékové interakce je dostatečně prokázána,

diskuze se vedou spíše o jejím mechanismu a skutečném vlivu na výskyt trombotických komplikací. Současné poznatky však potvrzují teorii o interakci ve fázi metabolismu, která není skupinovým efektem PPI, ale souvisí s inhibicí CYP2C19 a jeho genetickým polymorfismem (9). Nepochybně nejlepší prevencí tohoto rizika je vyhnout se současnému podávání omeprazolu (i lansoprazolu a esomeprazolu) a klopidoogrelu. Naopak u pantoprazolu tato interakce nenastává (8, 9).

Interakce v opačném smyslu – ovlivnění metabolismu omeprazolu jiným lékem – se nejeví jako klinicky příliš významné. Výjimkou by mohlo být možné snížení účinku omeprazolu současným podáváním extraktu z *Ginkgo biloba*, způsobené zřejmě indukci CYP2C19 tímto rostlinným přípravkem (10). Stejným mechanismem může snížit účinky omeprazolu i extrakt z třezalky tečkované.

Jiným mechanismem – inhibicí CYP3A4 a P-glykoproteinu – se vysvětluje další významná interakce omeprazolu, zvýšení plazmatických koncentrací takrolimu, které může vést k zvýšenému riziku nefrotoxicity tohoto imunosupresiva (11). Podobným způsobem může jednorázové podání omeprazolu zvýšit hladinu antiepileptika karbamazepinu, avšak při dlouhodobém podávání obou látek je tato interakce považována za nevýznamnou.

Esomeprazol je S-enantiomer omeprazolu a jako takový podléhá stejnému metabolismu jako racemická směs. Rozdíl spočívá v tom, že je metabolizován na CYP2C19 ze 70 % a na CYP3A4 ze 30 %, což potenciálně poněkud omezuje závažnost interakcí na izoformě 2C19. Kvalitativně však by měl být interakční potenciál shodný s omeprazolem, zatím k jeho přesné charakterizaci nemáme k dispozici dostatek validních dat (5). Nedávno bylo popsáno signifikantní snížení antiagregačního účinku klopidoogrelu i při současném podávání této látky (12).

Lansoprazol je metabolizován stejným způsobem jako omeprazol a *in vitro* studie ukazují, že i jeho interakční potenciál je stejný. *In vivo* však zřejmě neinteraguje tak silně jako omeprazol a skutečně popisovaných interakcí je ve skutečnosti méně. Přinejmenším interakce s takrolimem však *in vivo* popsána byla. Jedná se však o látku novější, u které *in vitro* zjištěný potenciál může být teprve klinicky potvrzen (5).

Pantoprazol je také metabolizován formami CYP2C19 a CYP3A4, ale ve srovnání s ostatními PPI má k těmto enzymům signifikantně nižší afinitu. Navíc jeho hlavní primární metabolit, 4-hydroxypantoprazol, je dále metabolizován ve II. fázi metabolismu konjugací reakcí na sulfát. Těmito vlastnostmi se vysvětluje jeho významně menší in-

terakční potenciál. Pantoprazol nevykazuje žádnou z uvedených interakcí omeprazolu, neovlivňuje metabolismus diazepamů, takrolimu, warfarinu ani klopidoogrelu. Díky těmto svým vlastnostem by měl být lékem volby u pacientů s vysokým rizikem interakcí ve fázi metabolismu, především u pacientů léčených klopidoogrelem (9).

Interakce ve fázi eliminace

Nejzávažnější známou interakcí PPI, u které se předpokládá ovlivnění eliminace, je interakce omeprazolu s cytostatikem a imunosupresivem methotrexátem. Podstatou interakce je zřejmě to, že methotrexát je v ledvinách vylučován aktivní tubulární sekrecí H⁺/K⁺ ATPázou, kterou omeprazol a ostatní látky této skupiny inhibují. Může dojít k signifikantnímu zvýšení plazmatických koncentrací methotrexátu se zvýšením rizika výskytu nežádoucích účinků (13). Doporučuje se vyhnout se podávání omeprazolu u pacientů léčených vysokými dávkami methotrexátu, stejný efekt se však dá očekávat u všech PPI.

Závěr

Inhibitory protonové pumpy jsou velmi účinné a bezpečné léky s minimálním interakčním potenciálem. Největší počet lékových interakcí je popsán u omeprazolu, což je ovšem přinejmenším zčásti způsobeno tím, že jde o nejstarší používanou látku celé této skupiny. Část interakcí vyplývá z jejich hlavního účinku, snížení gastrické acidity, a je společná pro všechny látky této skupiny. U ostatních farmakokinetických interakcí existují jisté rozdíly dané afinitou jednotlivých látek k enzymatickému systému cytochromu P450. Z pohledu rizika těchto interakcí se jako nejbezpečnější u nás používaným PPI jeví pantoprazol. Klinický význam těchto interakcí naštěstí není příliš zásadní, u jednotlivých pacientů však může být riziko pochopitelně vyšší, v závislosti na mnoha dalších okolnostech. Jejich znalost umožňuje vyhnout se současnému podávání rizikových přípravků a nebo, není-li to možné, pečlivěji sledovat zdravotní stav pacienta a reagovat na případný výskyt nežádoucích účinků způsobených lékovými interakcemi.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL

LF_2011_005.

Literatura

1. Jirásek V. Vývoj inhibitorů protonové pumpy – etapy v léčbě onemocnění s acidopeptickou patogenezi. *Interní med.* 2003; 5(10): 487–490.
2. Květa J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm.* 2003; 1: 17–21.
3. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 3): 18–26.

4. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 159–161.
5. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006; 29(9): 769–784.
6. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47(1): 79–85.
7. Yu KS, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69(4): 266–273.
8. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, Pimentel-Nunes P, Ribeiro VG. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(5): 396–404.
9. Fernando H, Dart AM, Peter K, Shaw JA. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 2011; 105(6): 933–944.
10. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004; 14(12): 841–850.
11. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007; 22(6): 441–444.
12. Fernando H, Bassler N, Habersberger J, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8): 1582–1589.
13. Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(1): 44–49.

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 11. 2011

MUDr. Jan Gregar

2. Interní klinika – gastroenterologická
a hepatologická LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc
Jan.Gregar@fnol.cz
