

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Ιατρικής
Διπλωματική Εργασία
Πάνος Ι. Τσίσιος

Φαρμακοκινητικές & Φαρμακοδυναμικές
Αλληλεπιδράσεις των Αντιεκκριτικών και
Ευκινητικών Φαρμάκων με άλλες
Φαρμακολογικές Κατηγορίες

Σκοπός της Μελέτης

- Να μελετηθεί η επίδραση της αντιεκκριτικών και ευκινητικών φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των συγχορηγουμένων φαρμάκων που ανήκουν σε άλλες φαρμακολογικές κατηγορίες.
- Πιο συγκεκριμένα, θελήσαμε να διερευνήσουμε το αν και πως, φάρμακα που είτε επηρεάζοντας το pH του στομάχου, είτε επηρεάζοντας την κινητικότητα του Γαστρεντερικού Σωλήνα (ΓΕ), επιδρούν στη **φαρμακοκινητική** – απορρόφηση, μεταβολισμό, αποβολή – και **φαρμακοδυναμική**, φαρμάκων που ανήκουν σε άλλες φαρμακολογικές κατηγορίες.

Primary end-point

- Να εντοπισθούν και αξιολογηθούν από πλευράς κλινικής σημαντικότητας, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις τόσο των αντιεκκριτικών όσο και των ευκινητικών φαρμάκων με άλλα φάρμακα.
- Δόθηκε έμφαση κυρίως στους **PPIs**, λόγω της ολοένα και αυξανόμενης χρήσης τους.
- Σημαντικό μέρος στη μελέτη μας κατέλαβε το κομμάτι που αφορούσε στην επίδραση των PPIs στην αποτελεσματικότητα της **διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με κλοπιδογρέλη**, που τόσο απασχόλησε πρόσφατα την ιατρική κοινότητα.

Secondary end-point

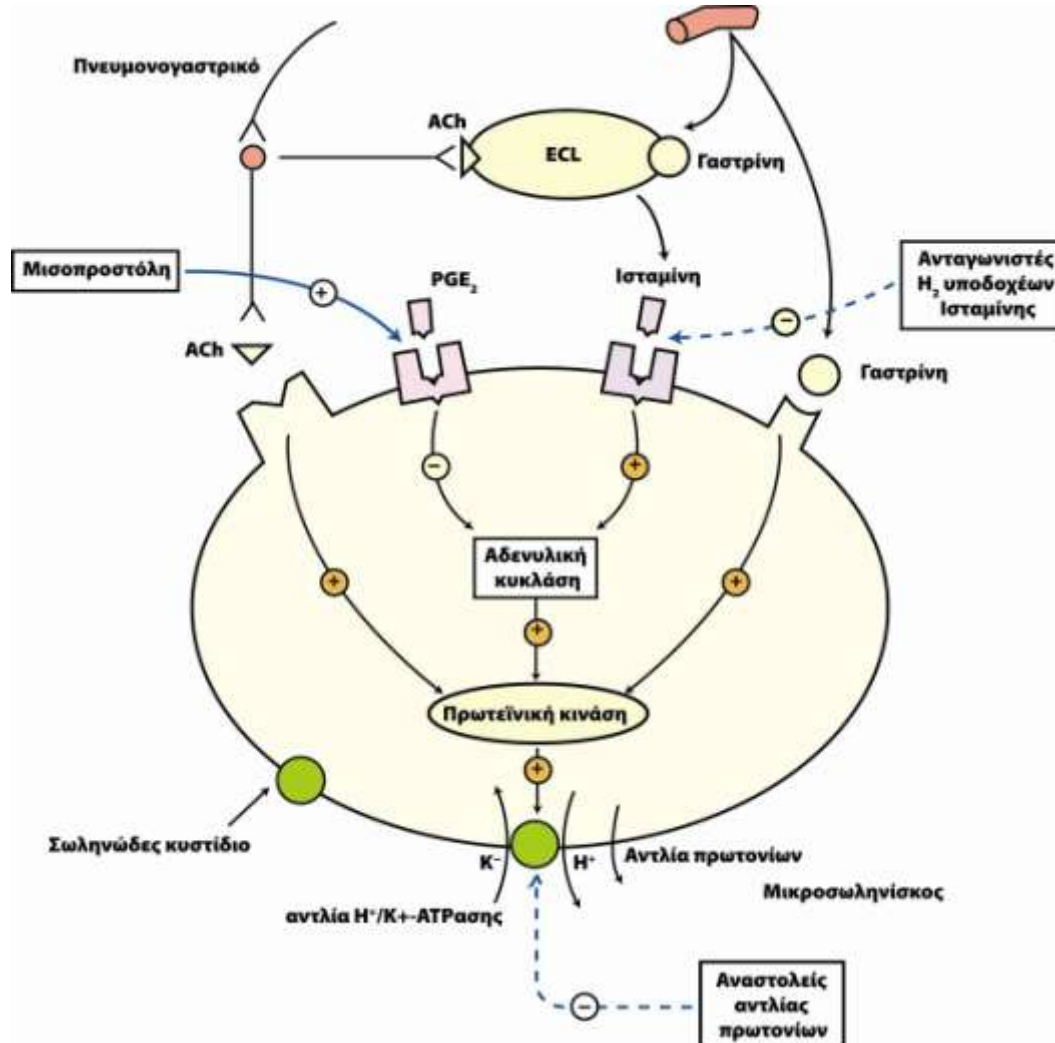
- Να διαπιστωθεί κατά πόσον οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) των αντιεκκριτικών & ευκινητικών φαρμάκων που κυκλοφορούν στην Ελληνική Αγορά, στο λήμμα –Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης – ήταν σύμφωνες με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Μεθοδολογία

- Αναζήτηση στο Pubmed
- **Key words:** *drug-drug interactions, PPIs, omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, H₂ antagonists, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, prokinetics, metoclopramide, cisapride, domperidone.*
- Ταξινόμηση, σε μελέτες που ασχολήθηκαν:
 - με την κατηγορία ολόκληρη,
 - με έναν- έναν εκπρόσωπο της κατηγορίας χωριστά και
- ανάλογα με την βαρύτητά τους σε:
 - προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, μελέτες
 - μεγάλες αναδρομικές μελέτες
 - case reports.
- Στη συνέχεια από τη βιβλιογραφία ενός εκάστου άρθρου έγινε μεμονωμένη αναζήτηση περαιτέρω βιβλιογραφικών αναφορών και ταξινόμηση τους και πάλι κατά τα ανωτέρω.

- Οι παθήσεις από υπερέκκριση οξέος είναι γενικώς χρόνιες, πολυπαραγοντικές καταστάσεις που απαιτούν συνδυασμό φαρμάκων για την αποκατάσταση της βλάβης στο γαστρικό, δωδεκαδακτυλικό ή οισοφαγικό βλεννογόνο.

Φυσιολογία της γαστρικής έκκρισης



Αντιεκκριτική αγωγή

- Η ιατρική αντιμετώπιση των παθήσεων από υπεροξύτητα σκοπό έχει την ανακούφιση από τα συμπτώματα, την πρόληψη των επιπλοκών και την μείωση της πιθανότητας υποτροπής.
- Γενικώς χρησιμοποιούνται φάρμακα που σκοπό έχουν την αναστολή έκκρισης του γαστρικού οξέος και ως τέτοια θεωρούνται **οι ανταγωνιστές της ισταμίνης στους H_2 υποδοχείς της (H_2 RAs) και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)²⁻⁴.**
- Η χρήση πολλών φαρμάκων για τη αντιμετώπιση των παθήσεων από υπεροξύτητα, αυξάνει την πιθανότητα κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.
- Η πιθανότητα να συμβούν οι αλληλεπιδράσεις αυτές αυξάνεται σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι παίρνουν φάρμακα και για άλλες παθήσεις (π.χ. ηλικιωμένοι).

Φάρμακα που αναστέλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος

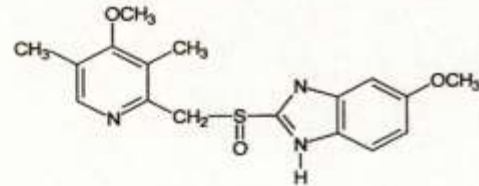
Ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων της Ισταμίνης

1. σιμετιδίνη,
2. ρανιτιδίνη,
3. φαμοτιδίνη
4. νιζατιδίνη

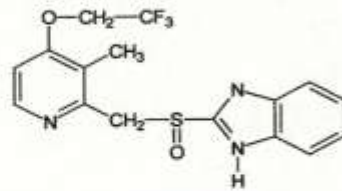
Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (PPIs)

1. ομεπραζόλη
2. λανσοπραζόλη
3. παντοπραζόλη
4. ραμπεπραζόλη
5. εσομεπραζόλη

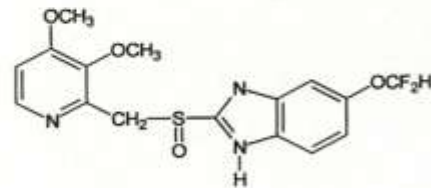
Αναστολείς της Αντλίας Πρωτονίων (PPIs)



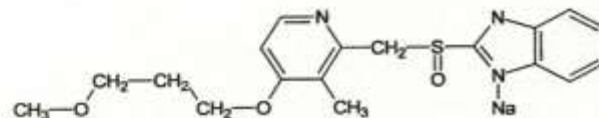
Omeprazole



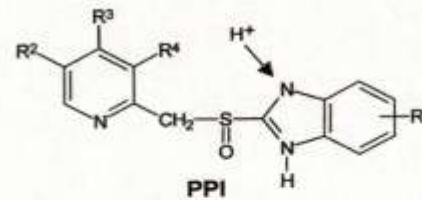
Lansoprazole



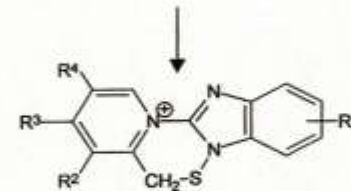
Pantoprazole



Rabeprazole



PPI



Cyclic sulphenamide

Φάρμακα που αυξάνουν την κινητικότητα του πεπτικού

1. μετοκλοπραμίδη
2. σιζαπρίδη
3. δομπεριδόνη

Δράσεις των 3 ευκινητικών φαρμάκων

Όργανο/περιοχή	Δομπεριδόνη	Μετοκλοπραμίδη	Σιζαπρίδη
ΚΝΣ			
Chemoreceptor trigger zone	+	+	0
Βασικά γάγγλια	0	+	0
Ανώτερο Γαστρεντερικό			
Οισοφάγος	±	+	+
Στομάχι, 12δάκτυλο	+	+	+
Κατώτερο Γαστρεντερικό			
Κόλον	0	+	+

+ = δράση, 0 = καμμία δράση

Απορρόφηση φαρμάκων

Σημαντικές χημικές ιδιότητες και φυσιολογικές παράμετροι που επηρεάζουν την απορρόφηση φαρμάκων

Χημικές ιδιότητες

χημική φύση

μοριακό βάρος

διαλυτότητα

συντελεστής κατανομής

Φυσιολογικές παράμετροι

γαστρική κινητικότητα

pH στη θέση της απορρόφησης

έκταση της επιφάνειας απορρόφησης

αιματική ροή

προσυστηματική απομάκρυνση

πρόσληψη του φαρμάκου με ή χωρίς τροφή

Επίδραση της μειωμένης οξύτητας στον ιονισμό, διαλυτοποίηση και απορρόφηση φαρμάκων

	Ιονισμός	Διαλυτο- ποίηση	Απορ- ρόφηση	Παραδείγματα
Ασθενείς βάσεις	↑	↓	↓	<i>Τετρακυκλίνες, Ινδομεθακίνη, Χλωροπρομαζίνη, Κετοконаζόλη,</i>
Ασθενή οξέα	↓	↑	↑	<i>Διαζεπάμη, Ασπιρίνη, Φουροσεμίδη</i>

↑ = Αύξηση ↓ = Μείωση

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Φαρμακοδυναμικές

- συνέργεια
- ανταγωνισμός

Φαρμακοκινητικές

- απορρόφηση
- κατανομή
- μεταβολισμός
- αποβολή

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

- Η απορρόφηση ενός φαρμάκου μπορεί να ανασταλεί λόγω της συγχορήγησης φαρμάκων που **το δεσμεύουν στο στόμαχο** καθώς επίσης από φάρμακα που διαφοροποιούν είτε **το pH** είτε **την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα**.
- Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να προκύψουν από αλλαγές στην **κατανομή**.
- Τα φάρμακα μπορεί να συναγωνίζονται για θέσεις **δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος** και αλληλεπιδράσεις λόγω εκτόπισης μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα του ελευθέρου φαρμάκου με αποτέλεσμα φαρμακολογικές δράσεις

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

- **Αντιδράσεις φάσης II** (σύζευξη με οξέα) μπορεί επίσης να είναι σημαντική πηγή αλληλεπιδράσεων φαρμάκων επειδή τα φάρμακα μπορεί είτε να επάγουν είτε να αναστέλλουν τα ένζυμα που καταλύουν αυτές τις διαδικασίες.
- Φαρμακολογική επίδραση στην νεφρική κάθαρση από φάρμακα που επηρεάζουν τη **σπειραματική διήθηση**, τη **σωληναριακή επαναρρόφηση** ή τη **σωληναριακή έκκριση** μπορεί επίσης να είναι αιτία αλληλεπιδράσεων μεταξύ συγχορηγούμενων φαρμάκων.

PK αλληλεπιδράσεις με ιδιαίτερη σημασία

Αλλαγές στην απορρόφηση

- Και οι H₂ RAs και οι PPIs αυξάνουν το ενδογαστρικό pH.

Μεταβολισμός μέσω CYP450

- Και οι H₂ RAs και οι PPIs υπόκεινται σε φάσης I μεταβολικές οξειδωτικές αντιδράσεις μέσω CYP450 ισο-ενζύμων
- Τόσο οι H₂ RAs όσο και οι PPIs είναι **υποστρώματα** στα ένζυμα αυτά αλλά και **επαγωγείς ή αναστολείς**

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη σιμετιδίνη (I)

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση	Μηχανισμός	Ref
Θεοφυλλίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP1A2	53, 56
Βαρφαρίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP1A2 & CYP2C19	53
Ιμιπραμίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53
Τριαζολάμη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53, 57
Διαζεπάμη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53
Φαινυτοΐνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53
Λιδοκαΐνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53, 59
Κινιδίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance	53
Νιφεδιπίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP-isoenzymes	53
Προπρανολόλη	↑ επίπεδα πλάσματος	↓ Clearance, Αναστολή CYP2D6	53
Σακουϊναβίρη	↑ δράσης	Αναστολή του CYP3A4	60

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη σιμετιδίνη (II)

Φάρμακο	Αλληλεπίδραση	Μηχανισμός	Ref
Βορικοναζόλη	↑ δράσης	Αναστολή των CYP3A4 & CYP2C19	61
Κλοζαπίνη	↑ επίπεδα πλάσματος	Αναστολή των CYP1A2, 2C9/19, 2D6 & 3A4	62
Τιμολόλη	↑ βαθμού β-αποκλεισμού	Αναστολή του CY2D6	63
Δοφετιλίδη	↑ AUC	Αναστολή σωληναριακής έκκρισης	67
Προκαϊναμίδη	↑ AUC	Αναστολή σωληναριακής έκκρισης	53
Φλεκαϊναμίδη	↑ AUC	Αναστολή σωληναριακής έκκρισης	53
Μετφορμίνη	↑ AUC	Αναστολή σωληναριακής έκκρισης	53
Τριαμετένη	↑ AUC	Αναστολή σωληναριακής έκκρισης	53
Αλισκερίνης	↑ AUC	Αναστολή CYP3A4 είτε p-gp	68
Λαμοτριγίνη	↔ PK		64
Αλγογλυπτίνη	↔ PK		65
Γρανισετρόνη	↔ PK		66

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη σιμετιδίνη

- Η **σιμετιδίνη** είναι ο περισσότερο μελετημένος H_2 ανταγωνιστής και ως εκ τούτου είναι το φάρμακο για το οποίο έχουν υπάρξει οι περισσότερες αναφορές για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.
- Η χρήση της πρέπει να γίνεται με προσοχή, ιδιαίτερα, όταν συγχορηγείται με φάρμακα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. η θεοφυλλίνη, φαινυτοΐνη) επειδή μπορεί να προκύψουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τους άλλους H₂RAs

- Οι υπόλοιποι H₂ ανταγωνιστές, **ρανιτιδίνη**, **φαμοτιδίνη** έχουν χαμηλότερη χημική συγγένεια με τα CYP-ισοένζυμα και επομένως μικρότερη πιθανότητα για αναστολή τους.
- Οι όποιες αλληλεπιδράσεις τους οφείλονται συνήθως στην επίδρασή τους στην απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων, λόγω της αύξησης του γαστρικού pH.

Αλληλεπιδράσεις PPIs

- ❑ Επίδραση στην απορρόφηση φαρμάκων
 - Λόγω αύξησης του pH
 - π.χ. μείωση της AUC των κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, αταζαναβίρης, ινδιναβίρης, MMF.
 - Λόγω αλληλεπίδρασης με P-gp
 - χωρίς κλινική σημασία
- ❑ Επίδραση στον ηπατικό μεταβολισμό (CYP450)
- ❑ Επίδραση στη νεφρική αποβολή

Επίδραση των PPIs σε άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα

Συγχωρηγούμενο φάρμακο	Ομεπραζόλη	Λανσοπραζόλη	Παντοπραζόλη	Ραμπεπραζόλη	Εσομεπραζόλη
Διαζεπάμη	↓ κάθαρσης	↔ PK	↔ PK	Δεν αλληλεπιδρά	↑ συγκεντρώσεις
Ετραβιρίνη	↑ συστηματικής έκθεσης				
Προγουανίλη	↑ συστηματικής έκθεσης				
Βορικοναζόλη	↑ συστηματικής έκθεσης				
Μοκλοβεμίδη	↑ συστηματικής έκθεσης στους PM αλλά όχι στους EM				
Φαινυτοΐνη	Μικρή ↑ συστηματικής έκθεσης	↔ PK	↔ PK	Δεν αλληλεπιδρά	Αλληλεπιδρά
Νιφεδιπίνη	↑ συστηματικής έκθεσης				
Καρβαμαζεπίνη	↑ συστηματικής έκθεσης		↔ PK		
Βαρφαρίνη	Μικρή ↑ συστηματικής έκθεσης μόνο της R-βαρφαρίνης		↔ PK	Δεν αλληλεπιδρά	Αλληλεπιδρά
Θεοφυλλίνη	↔ PK	↔ PK	↔ PK	Δεν αλληλεπιδρά	
Tacrolimus		↑ AUC & επίπεδα ~ 50%	↔ PK	↔ επίπεδα	
Μεθοτρεξάτη	↓ Αποβολή	↓ Αποβολή	↓ Αποβολή	↓ Αποβολή	

Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις

- Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων θεωρείται ότι ενισχύουν την αντιβακτηριακή δραστικότητα των αντιβιοτικών όπως η αμοξικυκλίνη και η κλαριθρομυκίνη. Έχει δειχθεί ότι οι PPIs όχι μόνο ελαττώνουν τη διάσπαση των ευαίσθητων στο γαστρικό οξύ αντιβιοτικών αλλά επιπλέον ενισχύουν την από το pH εξαρτώμενη αντιβακτηριακή τους δραστικότητα έναντι του *H. pylori*.

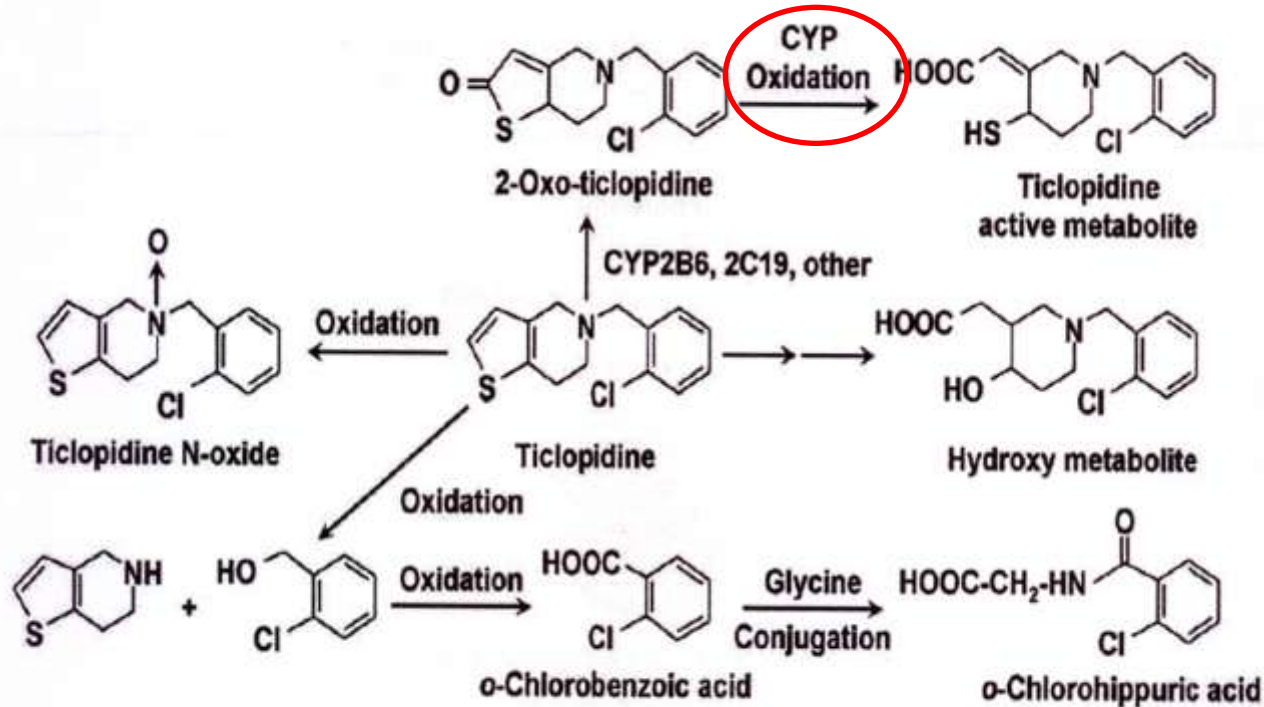
ΡΡΙ & ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

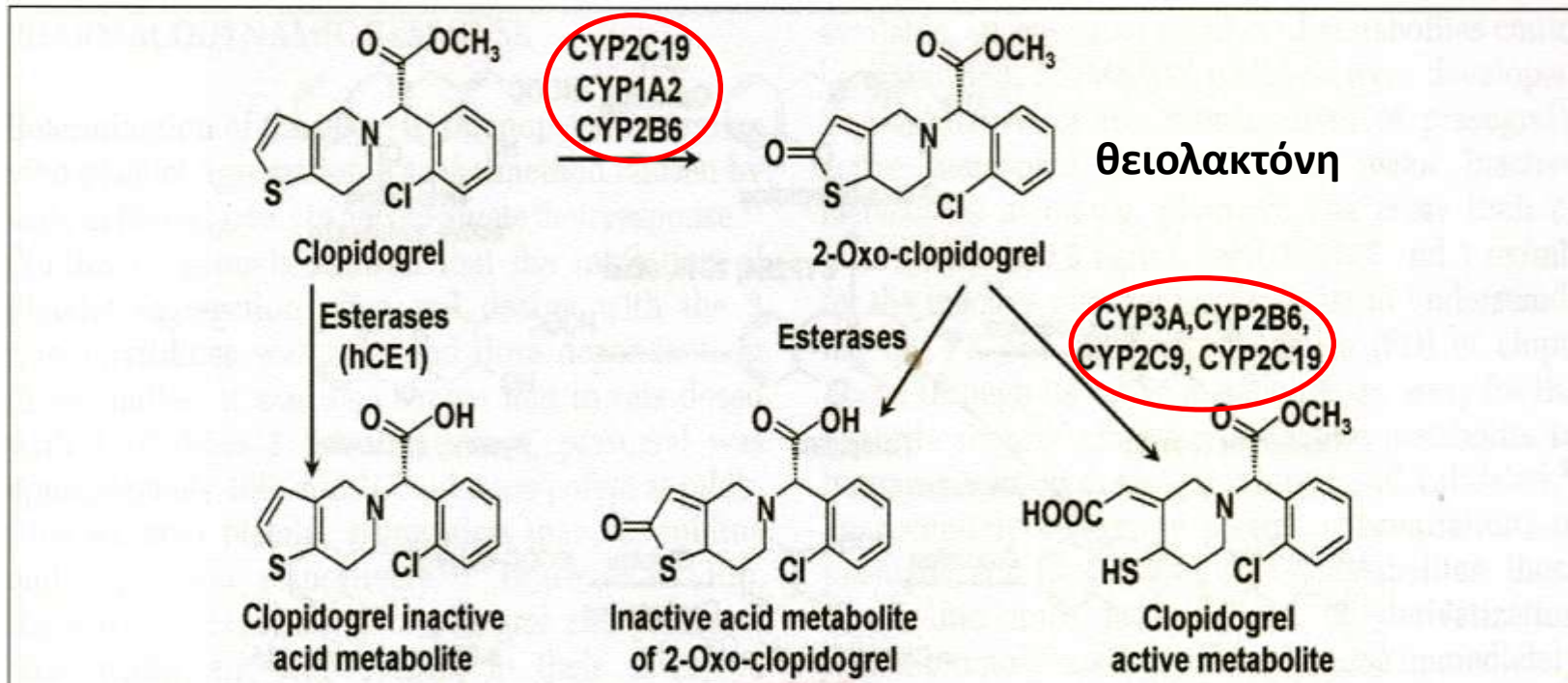
- Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων παίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της αρτηριακής θρόμβωσης και οδηγούν σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) αλλά και σε επιπλοκές κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής (PCI).
- Η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με το **συνδυασμό ασπιρίνης και μιας θειενοπυριδίνης** είναι μια σημαντική θεραπευτική στρατηγική για την πρόληψη ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο και κατά την αγγειοπλαστική (PCI) με τοποθέτηση stent¹⁴³

Μεταβολισμός τικλοπιδίνης

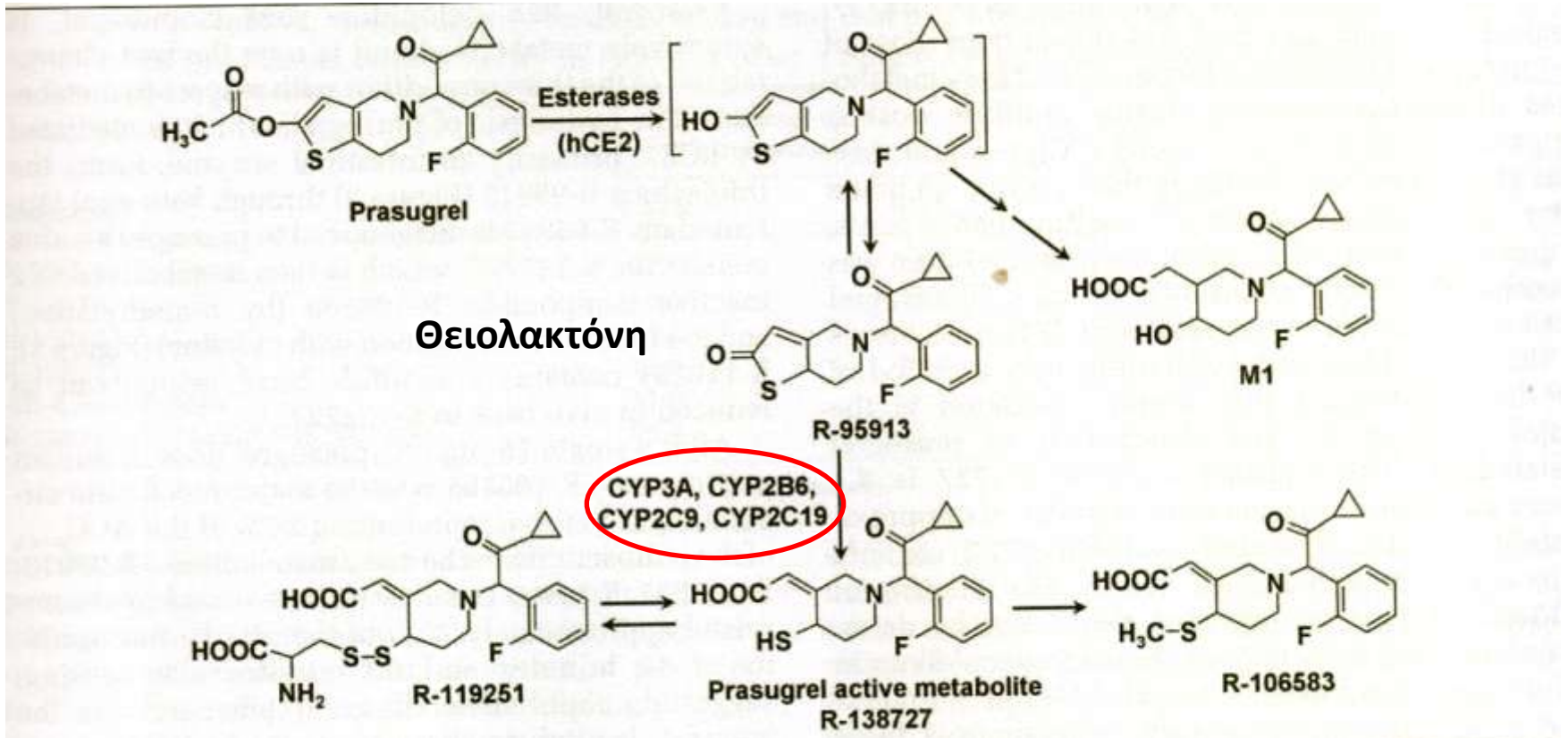
Θειολακτόνη



Μεταβολισμός κλοπιδογρέλης



Μεταβολισμός πρασουγρέλης



Επίδραση των PPIs στη ΡΚ και ΡD της κλοπιδογρέλης

Ασθενείς	Πρωτεύων στόχος	Φάρμακο	Αποτελέσματα
Επιλεκτική αρτηριακή εμφύτευση stent	Μέτρηση VASP	OM: 64, PCB: 60	Η OM προκάλεσε μείωση της δράσης της CPG
Υγιείς Εθελοντές	ΡΚ & ΡD παράμετροι	CPG ± LS PRG ± LS	Η LS προκάλεσε μείωση της δράσης της CPG
Ασθενείς σε αγγειοπλαστική	Μέτρηση VASP	Χωρίς PPI: 74 ES:74 PN: 152	Ούτε η ES ούτε η PN μείωσαν τη δράση της CPG
Ασθενείς που είχαν κάνει αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent	Μέτρηση συσσώρευσης αιμοπεταλίων (MEA)	Χωρίς PPI: 732 PN:162 OM:64 ES:42	Μόνο η OM προκάλεσε σημαντική μείωση της δράσης της CPG. Όχι, οι PN & ES
Ασθενείς προγραμματισμένοι για αγγειοπλαστική	Μέτρηση συσσώρευσης αιμοπεταλίων (LTA)	CPG ± PPI PRG ± PPI	Οι PPIs μείωσαν σημαντικά τη μέση συσσώρευση των αιμοπεταλίων στην ομάδα της CPG και μέτρια στην ομάδα της PRG
Ασθενείς που είχαν κάνει αγγειοπλ/κή με τοποθέτηση stent	Μέτρηση συσσώρευσης αιμοπεταλίων (ImAg)	CPG+PN CPG+OM CPG+ES	Η PN δεν μείωσε τη δράση της CPG
Ασθενείς που είχαν κάνει αγγειοπλ/κή με τοποθέτηση stent	Μέτρηση VASP	CPG+PN CPG+OM	Η OM μείωσε τη σημαντικά τη δράση της CPG ενώ η PN όχι
Υγιείς Εθελοντές	Μέτρηση CPG's ΡΚ, MPA & VASP-PRI	CPG+PN CPG+OM	Αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε μόνο με την OM και όχι με την PN

CPG = Clopidogrel, PCB = Placebo, PRG = Prasugrel, OM = Omeprazole, LN = Lansoprazole, PN = Pantoprazole, ES = Esomeprazole, VASP = Vasoactive Stimulated Phosphoproteine, PRI = Platelet Reactivity Index, MEA = Multiple electrode platelet aggregometry, 31 LTA = Light Transmission Aggregometry, ImAg = Impedence Aggregometry, MPA = Maximal Platelet Aggregation.

Συμπεράσματα

Αξιολογώντας τα ευρήματα από τις μελέτες – οι οποίες ας σημειωθεί ότι αξιολόγησαν surrogate markers και όχι κλινικά αποτελέσματα, όπως θα δούμε παρακάτω - φαίνεται ότι:

1. οι PPIs επιδρούν στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης
2. η όποια επίδραση δεν φαίνεται να είναι class effect αφού οι περισσότερες μελέτες εντοπίζουν στην ομεπραζόλη την επίδραση επί της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης και όχι σε όλη την κατηγορία
3. δεν έχει εδραιωθεί το ότι οι αλλαγές σ' αυτούς τους surrogate markers μεταφράζονται σε διαφορές με κλινική σημασία
4. τα δεδομένα που υπάρχουν δεν φαίνεται να ισχύουν και για την πρασουγρέλη.

επίδραση των PPIs επί της κλινικής αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης (I)

Ασθενείς	Πρωτεύων στόχος	Φάρμακο	Αποτελέσματα
ΟΣΣ, εμφύτευση αρτηριακού stent	EM, Εγκεφαλικό, CABG, Αγγειοπλαστική, ΚΔ θάνατος	OM vs. PCB	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ΚΔ κινδύνου με την ταυτόχρονη χρήση CPG με OM
< 65 ετών που έκαναν συστηματική χρήση CPG	Ποσοστό OEM σε 1 χρόνο	Χωρίς PPI Χαμηλή έκθεση σε PPI Υψηλή έκθεση σε PPI	Οι PPIs πιθανόν μειώνουν την ικανότητα της CPG για πρόληψη EM
> 65 ετών μετά από νοσηλεία για OEM	Ρυθμός επανεισαγωγής για OEM	CPG + PN	Οι PPIs (εκτός της PN) συνδέονται με απώλεια της ευεργετικής δράσης της CPG και αύξηση του κινδύνου για EM
Μετά από νοσηλεία για OEM ή ασταθή στηθάγχη	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ή επανεισαγωγή για ΟΣΣ	CPG+PPI CPG-PPI	Η χρήση PPIs πιθανόν να συνδέεται με μείωση του οφέλους από την CPG
Ασθενείς σε αγωγή με CPG μετά από τοποθέτηση stent	Μείζονα ΚΔ συμπτώματα σε 1 χρόνο	CPG+ PPI CPG- PPI	Τα Μείζονα ΚΔ Συμπτώματα ήταν σημαντικά περισσότερα στους ασθενείς που έπαιρναν CPG+PPI vs. CPG-PPI
Ασθενείς που έκαναν συστηματική χρήση CLOPI μετά από τοποθ/ση stent	Θάνατος, EM, εγκεφαλικό σε 1 χρόνο	CPG ± PPI PCB ± PPI	Η χρήση PPIs συνδέθηκε με αυξημένη εμφάνιση ΑΕ από το ΚΔ ανεξάρτητα από την χρήση CPG
Ασθενείς με ΟΣΣ	ΚΔ θάνατος, EM, εγκεφαλικό (TRITON-TIMI 38)	CPG ± PPI PSG ± PPI	Οι PPIs δεν επηρέασαν τον πρωτεύοντα στόχο ούτε στην ομάδα της CPG ούτε στην ομάδα της PSG

επίδραση των PPIs επί της κλινικής αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης (II)

Ασθενείς	Πρωτεύων στόχος	Φάρμακο	Αποτελέσματα
Ασθενείς με OEM	OEM, Εγκεφαλικό, Θάνατος σε 1 χρόνο	CPG+PPI CPG-PPI	Η χρήση PPI δεν είχε καμμία επίδραση στην κλινική απόκριση στην CPG
Ασθενείς με EM	EM, ΚΔ Θάνατος, επείγουσα επαναγγ/ση	CPG+PPI CPG-PPI	Καμμία σημαντική επίδραση της χρήσης PPI
Ασθενείς με EM ή μετά από τοποθέτηση stent	Επανεισαγωγή στο Νοσοκομείο από EM ή για PCI	CPG CPG+PPI (PN)	Η συγχορήγηση PN με CPG αύξησε τον κίνδυνο για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο από EM ή για PCI
Ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική	Μείζονα ΚΔ συμπτώματα	CPG+PPI CPG-PPI	Τα Μείζονα ΚΔ Συμπτώματα ήταν σημαντικά περισσότερα στους ασθενείς που έπαιρναν CPG+PPI vs. CPG-PPI
Ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική	Μείζονα ΚΔ συμπτώματα	CPG+PPI CPG-PPI	Τα Μείζονα ΚΔ Συμπτώματα ήταν σημαντικά περισσότερα στους ασθενείς που έπαιρναν CPG+PPI vs. CPG-PPI
Ασθενείς με ΟΣΣ	ΚΔ & ΓΕ κίνδυνος	CPG CPG+PPI ASA+PPI	Σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος στην ομάδα CPG+PPI vs.. ASA+PPI
Ασθενείς με EM, CABG, στηθάγχη	Εισαγωγή σε νοσοκομείο για Σοβαρή ΚΔ νόσο	CPG+PN	Η συγχορήγηση PN με την CPG, δεν αύξησε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για σοβαρή ΚΔ νόσο

ΟΣΣ= Οξύ στεφανιαίο Σύνδρομο, OEM= Οξύ Εμφραγμα Μυοκαρδίου, EM= Εμφραγμα Μυοκαρδίου, ΚΔ= Καρδιοαγγειακός, CPG= Κλοπιδογρέλη , PSG= Πρασουγρέλη , PPI= Proton Pump Inhibitors, OP= Ομεπραζόλη, PN= Παντοπραζόλη, PCB= Placebo.

Συμπεράσματα (I)

Από την αξιολόγηση των μελετών φαίνεται ότι:

1. ήταν μελέτες παρατήρησης με διαφορετικούς πληθυσμούς, μέγεθος και σχεδιασμό η κάθε μία
2. κάποιες μελέτες έδειξαν μικρή, αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των PPIs και καρδιοαγγειακών συμβαμάτων, ενώ κάποιες άλλες έδειξαν ότι δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση
3. η επίδραση των PPIs στην κλινική αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε αναδρομικά σε μη τυχαιοποιημένες ομάδες ασθενών, που είχαν λάβει μέρος σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Συμπεράσματα (II)

3. δεν μπορούν εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα για την κλινική επίδραση των PPIs στις θειενοπυριδίνες, από τέτοιου είδους μελέτες
4. Η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που υπάρχει μέχρι στιγμής είναι μόνο η COGENT, τα αποτελέσματα της οποίας **δεν δείχνουν σημαντική διαφορά ως προς τον ΚΔ κίνδυνο μεταξύ του συνδυασμού κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης vs. κλοπιδογρέλης μόνης**. Ομως, επειδή σταμάτησε πρόωρα πρόλαβε να ανιχνεύσει μικρό μόνο αριθμό ΚΔ συμβαμάτων. Επομένως τα διαστήματα εμπιστοσύνης για ΚΔ συμπτώματα είναι ευρεία και δεν αποκλείουν μια κλινικά σημαντική αύξηση του κινδύνου έως 44%.

FDA

Warnings and Precautions

- *Avoid concomitant use of Plavix and drugs that inhibit CYP2C19 activity. Co-administration of Plavix with **omeprazole**, a proton pump inhibitor that is an inhibitor of CYP2C19, reduces the pharmacological activity of Plavix if given concomitantly or if given 12 hours apart*

Drug interactions

CYP2C19 Inhibitors

- *Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of drugs that inhibit the activity of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition. Avoid concomitant use of drugs that inhibit CYP2C19, e.g., **omeprazole***

EMA

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Αν και τα δεδομένα για την αναστολή του CYP2C19 ποικίλλουν εντός της κατηγορίας των Αναστολέων της Αντλίας Πρωτονίων, κλινικές μελέτες υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της κλοπιδογρέλης και πιθανώς όλων των μελών αυτής της κατηγορίας. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση των Αναστολέων της Αντλίας Πρωτονίων πρέπει να αποφεύγεται εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητη.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP2C19 πρέπει να αποθαρρύνεται. Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2C19 περιλαμβάνουν την **ομεπραζόλη** και την **εσομεπραζόλη**, τη φλουβοξαμίνη, τη φλουοξετίνη, τη μοκλοβεμίδη, τη βορικοναζόλη, τη φλουκοναζόλη, την τικλοπιδίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη **σιμετιδίνη**, την καρβαμαζεπίνη, την οξκαρβαμαζεπίνη και τη χλωραμφαινικόλη.

Επίδραση των ευκινητικών στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμάκων.

Φάρμακο	μετοκλοπραμίδη	Σιζαπρίδη	Δομπεριδόνη
Παρακεταμόλη	$\uparrow \text{abs}$, $\uparrow C_{\text{max}}$		$\leftrightarrow C_{\text{max}}$ $\leftrightarrow \text{AUC}$
Ρανιτιδίνη	$\downarrow T_{\text{max}}$		
Μετφορμίνη	$\downarrow T_{\text{max}}$		
Τακρόλιμους	$\uparrow \text{AUC} \rightarrow \uparrow \text{tox}$		
Δαντρολένιο	$\uparrow \text{AUC}$		
Κυκλοσπορίνη	$\uparrow \text{AUC}$	$\uparrow \text{abs}$	
Διαζεπάμη		$\uparrow \text{abs}$	
Αλκοόλη		$\uparrow \text{abs}$	
Λεβοντόπα		$\uparrow \text{abs}$	$\leftrightarrow C_{\text{max}}$, T_{max} , AUC
Μορφίνη		$\uparrow \text{abs}$, $\leftrightarrow \text{efficacy}$	
Νιφεδιπίνη		$\uparrow C_{\text{pl}}$, $\downarrow \text{BP}$	
Βρωμοπεριδόλη		$\uparrow C_{\text{pl}}$	
Θεοφυλλίνη*			$\leftrightarrow C_{\text{max}}$, T_{max} , $T_{1/2}$, AUC

abs = απορρόφηση, T_{max} = μέγιστος χρόνος, C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, C_{pl} = συγκέντρωση πλάσματος, BP = Αρτηριακή Πίεση, AUC = βιοδιαθεσιμότητα, tox = τοξικότητα, \uparrow = αύξηση, \downarrow = μείωση, \leftrightarrow = καμμία επίδραση. * από προκλινική μελέτη σε αρουραίους

Secondary end-point

- Οι Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων (SmPC) των υπό εξέταση φαρμάκων που κυκλοφορούν στην Ελληνική Αγορά, στο αντίστοιχο λήμμα – 4.5 *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης* – ήταν σύμφωνες με τη διεθνή βιβλιογραφία.

συζήτηση

- Η αλληλεπίδραση μεταξύ φυσιολογικών παραμέτρων εντός του γαστρεντερικού σωλήνα (το **pH**, η **γαστρική κένωση** και ο χρόνος εντερικής διάβασης) και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου (η **διαλυτότητα**, το μέγεθος των σωματιδίων και η χημική δομή του), **καθορίζουν το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου.**
- Η **απορρόφηση φαρμάκων** απευθείας από τον στόμαχο είναι γενικώς ελάχιστη, αλλά ένα από τα συχνά περιοριστικά στάδια του ρυθμού απορρόφησης φαρμάκων είναι η διαδικασία διαλυτοποίησης η οποία για τα περισσότερα φάρμακα ξεκινά στον στόμαχο και **εξαρτάται** από την **κινητικότητα**, τον όγκο αλλά και τις φυσικοχημικές ιδιότητες της γαστρικής έκκρισης, ιδιαίτερα δε **το pH**.

συζήτηση

- Η επίδραση των H₂RAs ή των PPIs στην απορρόφηση φαρμάκων, ως συνέπεια της καταστολής της έκκρισης του οξέος, έχει διερευνηθεί **κυρίως επί θεωρητικού επιπέδου** και κάτω από **ιδανικές πειραματικές συνθήκες** σε φαρμακολογικές μελέτες.
- Μέχρι σήμερα λείπουν μεγάλες κλινικές μελέτες που να ασχολούνται με το θέμα αυτό.
- Είναι όμως απορίας άξιον ιδίως αν λάβει κανείς υπόψη του ότι οι **H₂RAs και οι PPIs, είναι από τα πλέον συνταγογραφούμενα φάρμακα** λόγω του υψηλού επιπολασμού των νόσων από υπεροξύτητα αλλά και της κοινής πια πρακτικής να συγχορηγούνται οι PPIs με ΜΣΑΦ ή με άλλα βλαπτικά του βλεννογόνου φάρμακα, ως γαστροπροστασία.

συζήτηση

- Η εποχή μας χαρακτηρίζεται από πολύ συχνή **πολυφαρμακία**.
- Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψιν το ενδεχόμενο για πιθανές αλληλεπιδράσεις κατά τη συνταγογράφηση αντιεκκριτικής θεραπείας.
- Σιμετιδίνη: πολλές κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

συζήτηση

PPIs: φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις λόγω:

- ❑ μείωση της εντερικής απορρόφησης πολλών φαρμάκων
- ❑ αναστολή του μεταβολισμού άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων:

Διαφορές μεταξύ των PPIs ως προς την ικανότητα αναστολής των CYP-ισοενζύμων, υπάρχουν. Όσο και αν αυτές είναι μικρές, **δεν είναι αμελητέες.**

- **Ομεπραζόλη** και **λανσοπραζόλη** είναι πιθανότερο να εμπλέκονται σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ($\ll k_i$)
- **Παντοπραζόλη** και **ραμπεπραζόλη** θεωρείται ότι έχουν **μικρότερη πιθανότητα** να εμπλακούν σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ($< k_i$)

συζήτηση

PPIs και κλοπιδογρέλη:

- τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι **αλληλοσυγκρουόμενα**
- Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι PPIs, μειώνουν την ευεργετική επίδραση της κλοπιδογρέλης και επομένως αυξάνουν την πιθανότητα για ΑΕς.
- Άλλες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο.
- Οι FDA & EMA έχουν επιβάλλει την αναθεώρηση των κειμένων της Π.Χ.Π. όλων των προϊόντων που περιέχουν κλοπιδογρέλη (όμως, **μόνο για ομεπραζόλη** και πολυμορφισμοί του CYP2C19)

Συμπεράσματα (I)

- Το γαστρικό pH φαίνεται να σχετίζεται με την **απορρόφηση** ορισμένων φαρμάκων.
- Έχει αναφερθεί ξεκάθαρα μια **μείωση της απορρόφησης** συγχορηγουμένων φαρμάκων ως **αποτέλεσμα καταστολής της έκκρισης του γαστρικού οξέος**.
- Επομένως οι κλινικοί ιατροί πρέπει να έχουν υπ' όψιν τους την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αντiekκριτικών φαρμάκων και των φαρμάκων η απορρόφηση των οποίων, μπορεί να επηρεαστεί από μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος.

Συμπεράσματα (II)

- Η χρήση των αντιεκκριτικών **θα πρέπει να γίνεται με προσοχή** όταν συγχωρηγούνται με φάρμακα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (θεοφυλλίνη, φαινυτοΐνη) και να επιλέγονται εκείνα με τη μικρότερη πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις σύμφωνα με τα δημοσιευμένες μαρτυρίες (π.χ. φαμοτιδίνη αντί σιμετιδίνης ή παντοπραζόλη αντί ομεπραζόλης).

Συμπεράσματα (III)

- Σχετικά με τη συγχορήγηση των PPIs με τη κλοπιδογρέλη (για να περιορισθεί ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμοραγίας) και τις όποιες δημοσιεύσεις σχετικά με την αύξηση του ΚΔ κινδύνου, λόγω αναστολής της ενεργοποίησης της κλοπιδογρέλης, **το σημείο στο οποίο βρισκόμαστε σήμερα έχει ως εξής:**
- δεν υπάρχουν αποδείξεις για αυξημένο καρδιοαγγειακό κίνδυνο
- αντίθετα, μπορεί να υπάρχει όφελος από το γαστρεντερικό, όπως διαπιστώνεται από την μοναδική προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη που έχουμε.
- Επομένως, σε **ασθενείς που βρίσκονται σε μέτριο ή σοβαρό κίνδυνο από το γαστρεντερικό, μπορούν να συνταγογραφούνται οι PPIs.**