

# Proton Pompa İnhibitörleri Klopidogrel'in Etkisini Azaltır mı?

Işıl NADİR, Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

## GİRİŞ

İntravasküler trombus oluşumunda trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonu önemli rol oynamaktadır. Damar endotel bütünlüğü bozulduğunda açığa çıkan endotel altı kollajen ve von Willebrand faktör dolaşımdaki kan hücreleri ile etkileşime girer. Dolaşımdaki trombositler, glikoprotein Ia/IIa ve Ib/VIX reseptörleri ile endotel altı kollajen ve von Willebrand faktöre bağlanır. Bunun sonucunda trombosit adezyonu gerçekleşir. Adezyondan sonra trombositler aktive olurlar (1).

Trombositlerin aktivasyonunda rol oynayan adenosin difosfat (ADP) trombositlere G-protein bağımlı reseptörler P2Y12 ve P2Y1 reseptörleri aracılığıyla bağlanır. Trombus oluşumunda ve trombusun kararlı hale gelmesinde esas rolü oynayan P2Y12 reseptörüdür. P2Y12 reseptörün uyarılması, trombosit A2 üretimi, trombosit alfa granül içeriğinin serbestleşmesi ve trombosit hücre zarında bir adezyon molekülü olan P-selektinin hücre zarından ekspresyonuna sebep olur (2).

## KLOPIDOGREL

Klopidogrel karaciğerde, ADP reseptörü P2Y12'yi geri dönüşsüz biçimde inhibe eden aktif tiol metabolitine dönüşen bir ön ilaçtır. Klopidogrel invitro olarak inaktiftir. İn vivo verilerde hepatik biyotransformasyon üzerinden aktive olmaktadır (3). Ratlarda yapılan çalışmalarda karaciğere perfüze olduktan sonra trombosit agregasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Karaciğerde sitokrom P450 izoenzim sistemi

sayesinde aktive olmaktadır. Sitokrom P450 enzim sistemi 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ve 3A4 izoenzimleri içerir. Klopidogrel'in biyoaktivasyonunda sitokrom P450 2C19 ve 3A4 izoenzimleri major rol oynar(4).

Klopidogrel 75 mg dozundaki oral uygulamaları takiben hızla emilmekte ve doz uygulamasından yaklaşık 1 saat sonra plazmadaki pik seviyesine ulaşmaktadır. Maksimum trombosit inhibisyonuna ise 5 gün sonra ulaşılmaktadır. Trombosit agregasyonunu trombosit yaşam süreleri (yaklaşık 7-10 gün) boyunca inhibe eder. Oral yoldan alınan ilacın sadece %50'si emilirken, biyoyararlanım yemeklerden etkilenmez. Güçlü antitrombotik etkisi yanında fibrinojen seviyesini de azaltmaktadır (5).

Randomize kontrollü klinik çalışma olan CAPRIE çalışmasında koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik damar hastalığından sekonder korumada klopidogrel aspirine üstün bulunmuştur (4). Bu nedenle son yıllarda klopidogrel özellikle koroner arter hastalarında sık reçete edilmektedir. En büyük dezavantajı pahalı olmasıdır.

Klopidogrel'in biyo-aktivasyonunda, sitokrom P450 2C19'un önemli rolü dikkate alındığında, bu enzimi inhibe eden ilaçlar klopidogrel'in antitrombosit etkisini azaltabilir. Bu enzimi bloke eden bir ilaç, ön ilaç olan klopidogrel'in aktif metabolitine çevrilmesini engellerler (6). Böylece klopidogrel tedavisi sırasında trombosit inhibisyonu azalır ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış beklenir.

## KLOPIDOGREL VE PPI

Proton pompası inhibitörleri (PPI) dünya çapında en çok verilen ilaçlar arasındadır. Proton pompa inhibitörlerinden omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe edebilir. Böylece klopidogrel'in farmakokinetiğini değiştirerek olumsuz kardiyak sonuçlara yol açabilir (7). OCLA çalışmasında ASA ve klopidogrel tedavisi gören yüksek risk altındaki anjioplasti hastaları arasında omeprazol kullanımının, klopidogrel'in antitrombosit faaliyetlerini büyük ölçüde azalttığı görülmüştür. Omeprazolun bu olumsuz etkisine rağmen pantoprazol için böyle bir etkileşim gözlenmemiştir. Pezella ve arkadaşları klopidogrel tedavisi alan hastalarda, PPI alan ve PPI almayan hastaları karşılaştırmışlardır. PPI alan hastalarda akut myokard enfaktüsü riskini, PPI almayanlara göre %300 daha yüksek bulmuşlardır (8).

Pantoprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe etmemektedir. Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve esomeprazol sitok-

rom P450 2C19'u inhibe ederken pantoprazol P450 2C9'u inhibe etmektedir (4). Juurlink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut myokard enfaktüsünü takiben klopidogrel alan yaşlı hastalarda aynı zamanda omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol gibi PPI kullanılması durumunda kısa vade de enfaktüsün tekrarlama riskinde önemli ölçüde artış tesbit edilmiştir. Pantoprazol ve H2 reseptör antagonistlerinin kullanımında ise böyle bir etki tesbit edilmemiştir (9). Pantoprazolun bu etkisi sitokrom P450 2C9'u inhibe etmemesiyle ilgili şekilde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak proton pompa inhibitörleri ve klopidogrel arasındaki etkileşim güncel bir konudur. Bu iki ilacın birlikte reçete edilmesi olukça siktir. Pantoprazol dışındaki diğer PPI'nin klopidogrel ile beraber kullanılması mümkün olduğu durumlarda en aza indirilmelidir. Asit azaltıcı tedavi gerektiren hastalar için uygun bir alternatif, H2 reseptör antagonisti olabilir. PPI gerekli ise, aynı anda klopidogrel alan hastalarda tecihen pantoprazol kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. McNicol A, Israels SJ. Platelets and anti-platelet therapy. J Pharmacol Sci 2003;93:381-96
2. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. J Clin Invest 2004;113:340-5.
3. Herbert JM. Clopidogrel and antiplatelet therapy, expert opinion. Drugs 1994;3:449-455.
4. Wei CL, Paul AG. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180:699-700
5. Creager MA. Results of Caprie trial: efficacy and safety of clopidogrel. Vascular Medicine 1998;3:257-60.
6. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. Clin Pharmacol Ther 2008;84:236-42.
7. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004;32:821-7.
8. 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 study. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60.
9. Juurlink DN, Gomes T, Dennis T, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009;180:713-8.



### ESKİ HİNDİSTAN

*Hindu tanrısı Şiva'nın bakır heykeli (985-1016). Şiva, aynı zamanda korkunç Vedic tanrısı Rudra ile özdeşleştirilmişti. Rudra, Yunan tanrıları Apollon ile Artemis gibi kurbanlarına oklar atarak ağrıya neden oluyordu. Tanjore Museum, Madras*