

Inhibitory protonové pumpy v rámci komedikace s antitrombotiky, indikujeme je opodstatněně?

Jan Bultas

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Podávání inhibitorů protonové pumpy (IPP) spolu s antitrombotickou léčbou v indikaci snížení krvácení do trávicího traktu je běžnou praxí. Doklady o snížení rizika krvácení při této strategii máme jen na úrovni observačních studií, pokles rizika asi o třetinu je významný. Nicméně při relativně nízkém výskytu krvácení do trávicího traktu je absolutní pokles rizika malý, pohybuje se na úrovni 0,3 %. Pozorovaná hodnota NNT (Number Needed to Treat) se pohybuje kolem 250, tedy na každých 250 léčených IPP zabráníme jednomu krvácení (zpravidla nikoli kritickému). Na straně druhé se stále častěji objevují práce, které nacházejí vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod, renálního selhání i nervového postižení při léčbě IPP. V populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tj. v typické populaci, kdy k antitrombotické léčbě IPP přidáváme, je riziko významné. Hodnota NNH (Number Needed to Harm) se pohybuje kolem 50. Důvodů zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality může být více, od vlastní gastroezofageální afekce, přes komplexní působení IPP na řadu transportérů či enzymů, až po negativní působení IPP v rámci lékových interakcí.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, blokátory receptorů H_2 , nežádoucí účinky, kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu, renální selhání.

Proton pump inhibitors as part of comedication with antithrombotic drugs: are their indications justified?

The administration of proton pump inhibitors (PPIs) along with antithrombotic therapy indicated to reduce gastrointestinal bleeding is common practice. Evidence of reduced bleeding risk with this strategy is only available at the level of observational studies, with a reduction by approximately one-third being significant. However, with a relatively low rate of gastrointestinal bleeding, the absolute risk reduction is small, somewhere near 0.3 %. The observed value of NNT (number needed to treat) is around 250, i.e. for every 250 patients treated with PPIs, one bleeding episode (typically not a critical one) is prevented. On the other hand, there has been an increasing number of papers reporting a higher rate of cardiovascular events, renal failure, and neural involvement in the case of treatment with PPIs. In the population with a high cardiovascular risk, i.e. a typical population in which PPIs are added to antithrombotic therapy, the risk is significant. The value of NNH (number needed to harm) is around 50. There may be multiple reasons for increased cardiovascular morbidity and mortality, ranging from gastroesophageal involvement itself to comprehensive action of PPIs on numerous transporters or enzymes to negative action of PPIs related to drug-drug interactions.

Key words: proton pump inhibitors, H_2 receptor blockers, adverse effects, cardiovascular mortality, myocardial infarction, renal failure.

Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou jednou z nejčastěji užívaných lékových skupin. Jen v České republice je ročně předepsáno asi 300 mil. denních dávek, tj. jedná se o chronickou léčbu asi 10 % populace. Vedle klasické indikace, léčby vředové gastroezofageální choroby a refluxní gastroduodenální choroby, jsou stále častěji indikovány v profylaxi krvácení při anti-

trombotické léčbě. Zatímco v gastroenterologické indikaci léčíme převážně populaci s nízkým kardiovaskulárním rizikem, pak při užití jako komedikace k protidestičkové či antikoagulační léčbě léčíme převážně populaci s významným rizikovým skóre. Jako praktikující kardiolog se neustále setkávám s praxí, že prakticky každý pacient, který je propuštěn z pracoviště „akutní

kardiologie“, odchází se „svým pantoprazolem“. Ten je nejčastěji přidáván k doporučené léčbě kyselinou acetylsalicylovou a klopidoogrelem či k léčbě antikoagulační.

Odborná veřejnost pokládá IPP za skupinu bezpečnou s nízkým vaskulárním rizikem. V tomto názoru jsou podporovány „velkými“ učebnicemi, které zdůrazňují minimum nežá-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., jbulat@lf1.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 110 00 Praha

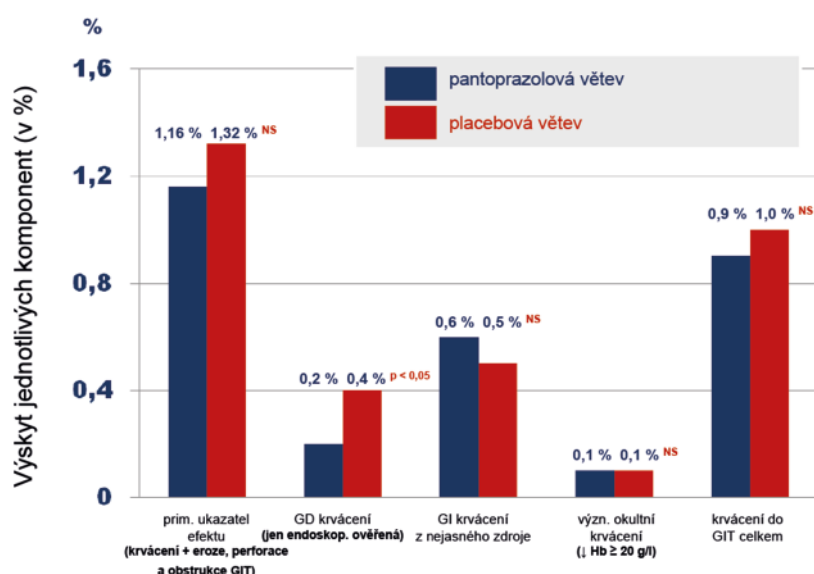
Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(2): 101–108

Tab. 1. Funkce protonové pumpy

Parietální buňky žaludku	trávení (aktivace enzymů, denaturace bílkovin,...)
	bariéra infekce
	absorpce molekul typu slabých kyselin (léčiv či jiných xenobiotik)
	inhibice sekrece gastrinu
	kontrola motility (evakuace žaludku, tonus dolního svěrače jícnu a pyloru)
Tubulární buňky nefronu	udržování homeostázy – absorpce kationtů (Mg, Ca, K, ...) a eliminace protonů
	eliminace nevyužitelných metabolitů a xenobiotik
Osteoklast	resorpce a přestavba kosti
Lysozomy všech tkání	degradace toxinů, xenobiotik, dále nevyužitelných molekul, buněčných částí, ...

Graf 1. Výskyt jednotlivých komponent primárního ukazatele efektu ve větvi pantoprazolové a placebové ve studii COMPASS – pantoprazol; s výjimkou endoskopicky ověřeného krvácení gastroduodenálního (pokles o absolutní 0,2 %) nebyl pozorován rozdíl v primárních ani sekundárních end-pointech (podle citace 1)

NNT – 885 – zabráníme jednomu gastroscopicky ověřenému krvácení na 885 léčených



doucích účinků: „...maximálně se může objevit bolest hlavy, průjem či exantém...“. Podobně se ke skupině staví gastroenterologové, kteří odmítají jakékoliv zpochybňování jejich bezpečnosti. Na druhé straně se však objevují práce zpochybňující bezpečnost IPP, konkrétně nárůst výskytu aterotrombotických příhod i vaskulární či celkové mortality. Jaké je tedy postavení IPP v rámci komedikace s antitrombotiky? *Jaká je účinnost a jaká je bezpečnost léčby?* Tyto otázky by měly zajímat i „kardiologa akutních stavů“.

Inhibitory protonové pumpy nejsou jen „gastroprotektivy“

Funkce H⁺/K⁺ ATPázy (protonové pumpy) není omezena jen na žaludek, je přítomna i v dalších orgánech. Jak ukazuje tabulka 1, protonová pumpa je přítomna ve všech tkáních a např. v nefronu má velmi důležitou úlohu v udržování homeostázy.

Podobně, jako celá řada klasických léčiv, též IPP působí na jiné struktury než jen na protono-

vou pumpu. Zatím blíže neobjasněným mechanismem inhibují transportní kanál bivalentních kationtů TRPM6/7 (Transient Receptor Potential ion channel 6/7) v tubulu nefronu a v epiteliích tračníku. Minimálně u některých nemocných, pravděpodobně při polymorfismu transportéru, se tak objevuje deplece magnezia a kalcia. Tyto kationty se tak omezeně vstřebávají a více eliminují. Popsány jsou arytmie při takto navozené depleci, častěji pouze v rámci současné léčby diuretiky, kdy se efekt počítá. Jak je nastíněno, IPP nejsou jen gastroprotektivy, jejich efekt je širší a jak bude dále ukázáno, jejich nežádoucí účinky vycházejí nejen z trávicího traktu a nejsou omezeny jen na lumen žaludku.

Je profylaxe krvácení IPP účinná?

Užíváme-li lék v konkrétní indikaci, měli bychom mít doloženou jeho účinnost a jeho bezpečnost. Nejprve se podíváme na účinnost, tedy pokles rizika gastrointestinálního krvácení

při komedikaci IPP s antitrombotiky, tedy s protidestičkovými léky a s antikoagulancii.

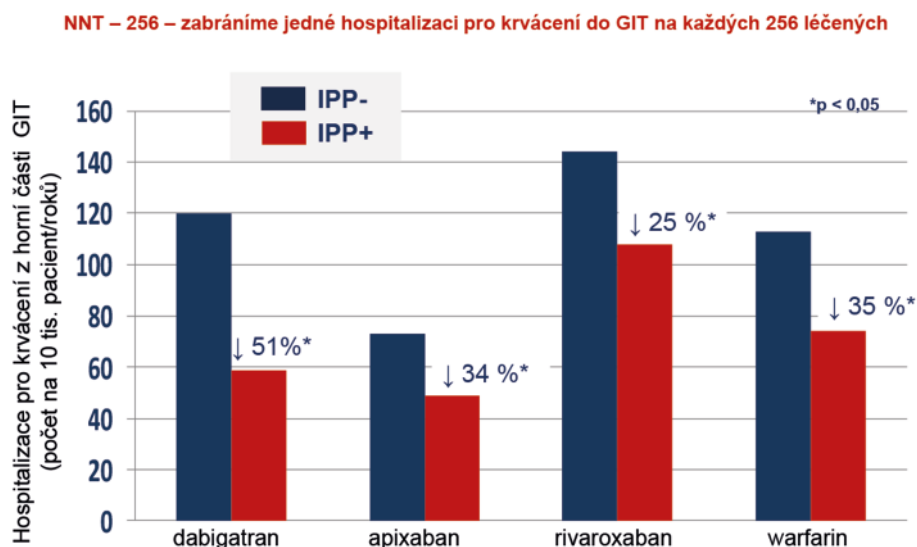
Efekt IPP na výskyt krvácení – výsledky randomizovaných studií

Nejprve se podíváme, jak je doložen efekt IPP na výskyt krvácení ve studiích randomizovaných. Zde máme jedinou megastudii – pantoprazolovou větev studie COMPASS. Tato studie měla dvě části, jedna srovnávala efekt rivaroxabanu (v nižší dávce 2 × 5 mg), kyseliny acetylsalicylové aplikované v enterosolventní lékové formě v dávce 100 mg (ecASA) a kombinace rivaroxabanu (2 × 2,5 mg) s ecASA. Její výsledky jsou dobře známy. Jinak je tomu s druhou částí studie, též publicita dávána není, byla zveřejněna pouze v gastroenterologickém periodiku (1). Ve všech větvích byli nemocní randomizováni do větve léčené 40 mg pantoprazolu či placebem. Do této pantoprazolové větve bylo zařazeno více než 17 tisíc nemocných s ICHS či ICHDK, sledování byli 3–4 roky. Primárním ukazatelem byl výskyt první gastrointestinální příhody definované jako klinicky významné krvácení, gastroduodenální vřed či vícečetné eroze nebo gastrointestinální obstrukce či perforace. Výskyt jednotlivých komponent je uveden v grafu 1. Komedikace IPP s protidestičkovou léčbou, s antikoagulační léčbou či kombinací obou strategií nevedla ke snížení rizika krvácení ani k poklesu klinicky významných gastrointestinálních příhod. Takto by se daly výsledky uzavřít. Skutečnost je však jiná, z praktického hlediska nejsou závěry zobecnitelné a jejich praktický význam je malý. Předně, dávky rivaroxabanu užívané ve studiích k sekundární prevenci jsou nízké, jen 2 × 5 mg, resp. při kombinaci s ASA jen 2 × 2,5 mg. Rovněž „protektivní“ léková forma ASA s nízkou dostupností nereprezentuje účinnou léčbu klasickou formou ASA s efektem doloženým. Nízký výskyt klinicky významného krvácení (1,2 % v pantoprazolové větvi a 1,3 % v placebové během 3–4 let trvání studie) nesvědčí pro skutečně účinnou antitrombotickou léčbu. Z tohoto hlediska nelze výsledky přeceňovat, byť šlo o megastudii randomizovanou, plošná aplikace není možná.

Efekt IPP na výskyt krvácení – výsledky observačních studií

Zatímco kontrolovaná studie nepřinesla podstatnější poznatky, data z observačních

Graf 2. Pokles hospitalizací pro krvácení z horní části trávicího traktu při komedikaci IPP s jednotlivými perorálními antikoagulanty v databázi MEDICARE; analýza dat od 1,6 milionu nemocných léčených jednotlivými antikoagulanty; incidence hospitalizací vyjádřena počtem příhod na 10 tis. pacient/roků (podle citace 3)



studií jsou v tomto případě podstatně přínosnější. Máme desítky menších rozborů a dvě velké a skutečně validní metaanalýzy. Jedna se zabývá efektem komedikace IPP s duální protidestičkovou léčbou (DAPT), druhá s antikoagulanty.

Nejprve se podívejme na *efekt IPP s duální protidestičkovou léčbou* při kombinaci ASA s blokátory ADP receptorů klopogrelem, tika-grelem či prasugrelem. Recentní metaanalýza zahrnuje více než čtyři desítky studií s daty za více než 500 tis. pacient/roků (2). Analyzovány byly separátně 4 randomizované a 39 observačních studií s indikací DAPT jak pro akutní, tak pro subakutní koronární příhody. Randomizované studie byly reprezentovány prakticky jen studií COGENT, ta poskytla 84% dat. Pokles výskytu gastrointestinálního krvácení o dvě třetiny byl významný (RR 0,32; CI 0,20–0,52). Problémem této studie bylo užití specifické lékové formy s asymetrickým uvolňováním kombinující protidestičkovou léčbu s omeprazolem, užití eCASA a krátké trvání studie s předčasným ukončením.

Zatímco analýza dat z randomizovaných studií byla necelé tři tis. pacient/roků, observační studie reprezentovaly data ve 39 studiích ze stovek tisíc pacient/roků. Analýza observačních studií ukazuje, že výskyt velkých či klinicky významných krvácení sice při léčbě IPP poklesl o 26 %, nedosáhl však významnosti (RR 0,74; CI 0,45–1,22, P = 0,24). Při analýze všech studií (randomizovaných i observačních) incidence krvácení do GIT již významně klesla o 35 % (v porovnání s výskytem krvácení bez podávání IPP). *Dá se*

tedy uzavřít, že IPP při komedikaci s duální protidestičkovou léčbou snižují výskyt klinicky významných gastrointestinálních krvácení asi o třetinu. Léčba IPP zabránila 36 krvácením do zažívacího traktu ročně na každých tisíc léčených. Z výše uvedených důvodů jsou data z této metaanalýzy validnější a lépe reprezentují klinickou praxi než studie COMPASS – pantoprazol.

Podobnou metaanalýzu jako pro DAPT máme k dispozici i pro komedikaci IPP s antikoagulanty. V roce 2018 byla publikována velká retrospektivní analýza databáze Medicare zabývající se efektem IPP na pokles krvácení do horní části trávicího traktu (3). Výskyt hospitalizací pro gastrointestinální krvácení v kohortě 1,6 mil. pacientů léčených jednotlivými antikoagulanty byl analyzován podle komedikace IPP. Zde jsou zajímavé i rozdíly v hospitalizacích při podávání jednotlivých antikoagulantů bez léčby IPP. Léčba rivaroxabanem byla zatížena vyšší incidencí (144 na 10 000 pacient/roků), naopak nejnižší výskyt byl při léčbě apixabanem (73 na 10 000 pacient/roků), rozdíl rizik (rivaroxaban vs. apixaban) byl téměř dvojnásobný (HR 1,97; CI 1,73–2,25). Léčba dabigatranem vedla k 120 hospitalizacím na 10 000 pacient/roků a léčba warfarinem k 113 hospitalizacím pro krvácení na 10 000 pacient/roků. Výskyt krvácení z horní části traktu odpovídal nálezům z registračních studií: nejvyšší riziko bylo doloženo při léčbě rivaroxabanem a nejnižší při léčbě apixabanem. Profylaxe krvácení při léčbě IPP byla úspěšná, došlo k významnému snížení hospitalizací o čtv-

tinu až polovinu, resp. o 39 příhod na každých 10 tis. léčených ročně (graf 2). V celé skupině antikoagulantů komedikace IPP snížila výskyt hospitalizací pro krvácení do trávicího traktu o třetinu (RR 0,66; CI 0,62–0,69), tedy stejně jako tomu bylo u duální protidestičkové léčby. Konkrétně při léčbě apixabanem o 33 % (RR 0,66; CI 0,52–0,85), rivaroxabanem o 25 % (RR 0,75; CI 0,68–0,84), dabigatranem o 51 % (RR 0,49; CI 0,41–0,59) a warfarinem o 35 % (RR 0,65; CI 0,62–0,69). Téměř dvojnásobný pokles při léčbě dabigatranem proti rivaroxabanu je logický, přistupuje zde i skutečnost, že se dabigatran hůře absorbuje v méně kyselém prostředí, jeho koncentrace při léčbě IPP klesá o 30 až 50 %.

Uzavřeme-li pak dvě velké metaanalýzy s daty od více než dvou milionů pacient/roků, přesvědčivě dokládají, že IPP snižují výskyt významných krvácení do trávicího traktu při léčbě antitrombotiky.

Je profylaxe krvácení IPP bezpečná?

Tato otázka je nejméně stejně důležitá, jako byla ta první. Množí se totiž práce, které bezpečnost IPP zpochybňují a dokládají větší výskyt cévních příhod. Jaká jsou tedy fakta?

Nežádoucí účinky IPP mimo kardiovaskulárních

„Klasické“ nežádoucí účinky IPP, vycházející ze základního farmakodynamického účinku, tedy snížení acidity žaludečních šťáv a *ztráty první bariéry pro vstup infekce*, jsou našťastí vzácné (tabulka 2). Prakticky se setkáváme výrazně častěji s alimentárními nákazami typu „cestovatelských“ průjmů či s klostridiovými infekcemi. Do jaké míry je významná změna střevního mikrobiomu, není jasné. Lze však akceptovat negativní dopad na aterogenezi při subklinicky probíhající zánětu tračníku. Druhým typem nežádoucích účinků, vycházejících z hypergastrinemie a následné slizniční proliferace, je polypoidní degenerace žaludeční sliznice. Proto je chronická léčba IPP spojena s vyšším rizikem karcinomu žaludku a neuroendokrinních nádorů. S inhibicí H⁺/K⁺ ATPázy v osteoklastu souvisí i zpomalení kostní přestavby a několikanásobně vyšším výskytem fraktur. I v tomto případě je nutné dodat, že se efekt projeví po více než pěti letech léčby, tedy po době nutné, aby se vytvořily mikrofisyry v kostní trámčině.

Tab. 2. Přehled nežádoucích účinků inhibitorů protonové pumpy (Na^+/K^+ ATPázy) podle mechanismu jejich navození

Příčina	Nežádoucí účinek	Mechanismus
Snížení acidity žaludečních šťáv	alimentární infekce	porucha první vstupní bariéry alimentární infekce
	změny střevního mikrobiomu	
	systémové infekce, pneumonie	snížená absorpce slabých kyselin při vyšším pH či inhibice oxidázy CYP 2C19
	lékové interakce	
	omezená absorpce vit. B_{12} , železa a dalších nutrientů	snížená absorpce nutrientů vstřebávajících se v kyselém prostředí
Hypergastrinémie se slizniční proliferací	slizniční hypertrofie a tvorba polypů v žaludku, karcinom žaludku a neuroendokrinní nádory GIT	proliferace enterochromafinních buněk a stimulace gastrinových receptorů
Hypomagnezémie, iontová dysbalance, změny pH moče, porucha eliminace xenobiotik (?)	významně zvýšené riziko akutního i chronického renálního selhání a nefrolitiázy	inhibice Na^+/K^+ ATPázy v nefronu a inhibice transportního kanálu bivalentních kationtů TRPM6/7 (?)
Zpomalená přestavba struktury kostní hmoty	vyšší riziko fraktur (> 5 let užívání)	inhibice protonové pumpy v osteoklastech
Porucha degradace proteinů typu beta-amyloidu a jeho stádání	porucha sluchu, neuropatie, konvulzivní stavy	inhibice Na^+/K^+ ATPázy v lysozomech, např. v kochleárních buňkách
Hypomagnezémie a hypokalcémie		inhibice kanálu TRPM6/7

Z pohledu kardiologa může mít význam deplece magnezia a kalcia se zvýšeným rizikem tachyarytmií. Jak bylo uvedeno, IPP inhibují transportní kanál bivalentních kationtů TRPM6/7, snižují absorpci bivalentních kationtů v enterocyty i jejich reabsorpci z primární moče v nefronu. Klinický význam se objeví při současném podávání diuretik či při renálním selhání, tj. v situacích které riziko hypomagnezémie zásadně potencují.

Otázce bezpečnosti IPP z pohledu výskytu cévních příhod bude věnována další část přehledu, na tomto místě je třeba uvést zvýšené riziko akutního a zejména chronického renálního selhání (4). Analýza nežádoucích účinků z databáze FDA (zahrnující více než 50 tisíc nemocných léčených IPP či blokátory H_2 receptorů) dokládá více než třicetnásobné riziko chronického renálního selhání a čtyřnásobné akutního renálního selhání při léčbě IPP proti léčbě blokátory H_2 receptorů. Rozdíl mezi jednotlivými IPP nebyl zásadní. Vyšší výskyt poškození ledvin či kardiovaskulární a celkové mortality u nemocných s renálním selháním dokládá i více než desítka prací, přehled viz (5). Například u hemodialyzovaných nemocných bylo při léčbě IPP pozorováno dvojnásobné až trojnásobné zvýšení celkové mortality, kardiovaskulární mortalita stoupla o více než polovinu (6).

Podobně (z dat stejné databáze FDA) byl pozorován vzestup rizika poruch sluchu, neu-

ropatií a poruch paměti (7). Též některé menší studie uváděly vyšší výskyt deteriorace paměti až demence. Zcela nedávno však byla publikována velká metaanalýza 11 studií (data od více než 600 tis. pacientů), zvýšenou incidenci však demence při léčbě IPP nenašla (8). Porucha sluchu se zdá být významná, její frekvence byla při léčbě blokátory H_2 receptorů 0,07 % a při IPP 0,83 %, tedy vzestup o řád. Tato studie není jediná, nedoslýchavost nachází i řada dalších studií, histologickým korelátem je pak stádání beta-amyloidu v kochleárních vlasových buňkách.

Uvažujeme-li o bezpečnosti IPP, pak nás musí zajímat i riziko lékových interakcí. Zvýšení pH v žaludku vede i ke snížené absorpci slabých kyselin (např. kyseliny acetylsalicylové – ASA či dabigatran etexilátu) z proximální části trávicího traktu. Dalším typem lékové interakce IPP je inhibice oxidázy CYP 2C19, která aktivuje např. klopidoogrel či degraduje řadu antidepresiv. Nutno zdůraznit, že též pantoprazol a rabeprazol jsou středně silnými inhibitory zmíněného izoenzymu, jen ve srovnání s omeprazolem slabšími. Nižší dostupnost dabigatranu (o 30–50 %) při kombinaci s IPP je obdobně významná, jako snížení dávky ze standardního dávkování $2 \times 150 \text{ mg}$ na $2 \times 110 \text{ mg}$, přehled v citaci (9). Významný pokles absorpce ASA či bioaktivity klopidoogrelu byl opakovaně diskutován, doklady o klinickém významu jsou nepochybné (10). U antidepresiv typu SSRI, např. citalopramu, naopak

inhibice oxidázy CYP 2C19 snižuje clearance a významně zvyšuje jejich plazmatickou koncentraci. Zatímco samotný citalopram zvyšuje riziko náhlé koronární smrti v řádu desítek procent, pak při kombinaci s IPP je riziko více než dvojnásobné (11).

Nežádoucí účinky v oblasti kardiovaskulární – srovnání IPP proti stavu bez léčby

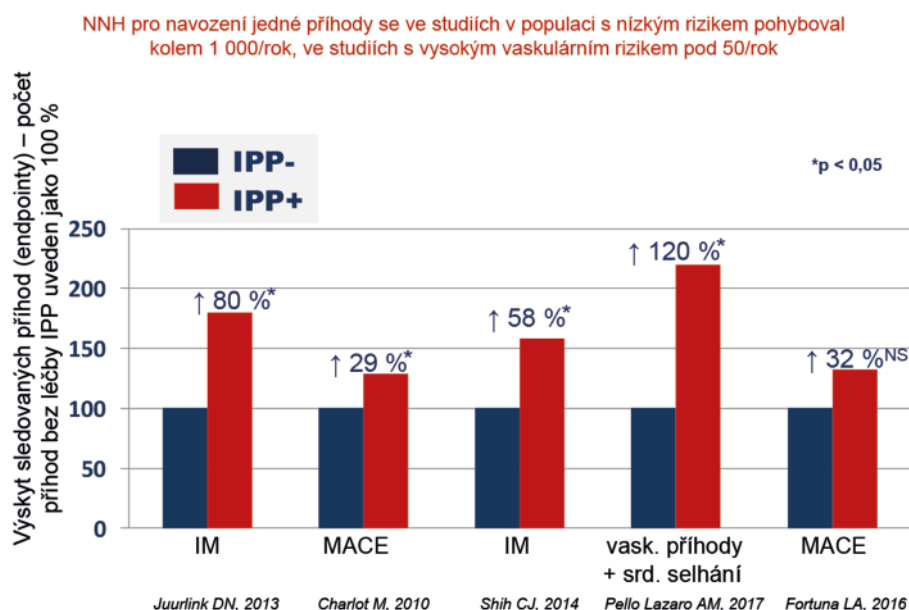
Vedle uvedených nežádoucích účinků, které jsou – snad s výjimkou neurologických postižení – běžně přijímány, se objevují práce dokládající vyšší výskyt vaskulárních příhod. Jak kardiovaskulárních, tak cerebrovaskulárních. Část srovnává výskyt při léčbě IPP proti stavu bez IPP, cennější však je srovnání proti jinému „gastroprotektivu“, tedy blokátorům H_2 receptorů.

Nejprve uvedeme práce srovnávající incidenci velkých vaskulárních příhod (MACE) při léčbě IPP proti stavu bez léčby. Máme k dispozici pět studií – analýz registrů – se stovkami tisíc probandů sledovaných od tří týdnů až po deset let. Při srovnání byla užita analýza adjustovaných dat či metoda statistického párování.

Jedna z prvních retrospektivních analýz poukazuje na možný negativní dopad léčby IPP na výskyt kardiovaskulárních onemocnění byla studie z r. 2013 (12). Během více než deset let autoři sledovali v populaci provincie Ontario výskyt infarktu myokardu a srdečního selhání během prvních 12 týdnů léčby IPP. Kontrolou byl výskyt sledovaných příhod v období bez podávání IPP. V období léčby IPP byl zaznamenán 80 % vzestup výskytu infarktu myokardu (HR 1,8; CI 1,7–1,9), v absolutních číslech 2 595 příhod proti 1 439 příhodám. Stejný 80 % byl i vzestup výskytu srdečního selhání. Zcela stejný, 80 % vzestup příhod byl pozorován během obdobného 12týdenního užívání blokátorů H_2 receptorů (2 384 příhod proti 1 336 příhodám). Výhodou této observace je kontrolní období, velký počet příhod a nezávislost zadavatelů studie na průmyslu. Naopak slabinou studie je absence údajů o konkomitantní léčbě – kolik probandů bylo léčeno klopidoogrelem a kolik ASA. Častá léčba ASA by např. mohla vysvětlit vyšší výskyt koronárních příhod v obou skupinách – IPP i blokátorů receptorů H_2 , u obou se může projevit nižší dostupnost ASA a nižší protidestičkový efekt při supresi žaludeční acidity.

Další velkou studií z Národního dánského registru byla studie u 55 tis. nemocných po infark-

Graf 3. Porovnání výskytu významných vaskulárních příhod v kohortě léčených a neléčených IPP v jednotlivých studiích; uvedeny jsou primární ukazatele efektu v dané studii tak, jak byly definovány; při více typech statistického zpracování je uvedena hodnota při užití Coxovy multifaktoriální analýzy; s výjimkou jedné studie (citace 16), kde je patrný pouze trend k vzestupu, je ve čtyřech ostatních doloženo významné zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod (podle citací 12–16)



tu myokardu (13). Část nemocných byla léčena ASA, část klopido-grelem. Sledován krátkodobý (tři týdny) efekt komedikace IPP na prognózu pacientů léčených klopido-grelem (s či bez ASA) či jinou protidestičkovou strategií, tj. pouze ASA. V klopido-grelové větvi byl zvýšen výskyt velkých vaskulárních příhod téměř o třetinu (o 29 % při Coxově regresní analýze: HR 1,29; CI 1,17–1,42 a o 35 % při analýze statistického párování – PSM: HR 1,35; CI 1,22–1,45). Ve druhé větvi léčené ASA bylo zvýšení stejné (o 29 % dle regresní analýzy, HR 1,29; CI 1,21–1,37, resp. dle analýzy PSM o 45 %, HR 1,43; CI 1,34–1,53). Rozdíl patrný v obou větích nezávisle na typu protidestičkové léčby, což je v souladu s tím, co bylo již řečeno o interakcích, tedy se skutečností, že inhibitory protonové pumpy snižují efekt jak kyseliny acetylsalicylové, tak klopido-grelu. Problémem této studie, vedle krátkého trvání, byly rozdíly v populaci s IPP a bez IPP stran komorbidit a věku.

Největší studie na dané téma zahrnující 250 tis. probandů, tentokrát v populaci bez vaskulární anamnézy, tj. s nízkým rizikovým skóre, byla provedena u pojištěnců zdravotní pojišťovny Taiwanu (14). Zařazení byli probandi nově užívající IPP, kontrolní skupina bez IPP odpovídala věkem, rizikem, pohlavím apod. Sledován byl výskyt infarktu myokardu. Po čtyřech měsících od zahájení léčby IPP vzrostlo riziko infarktu myokardu o téměř 60 % (HR 1,58; CI 1,11–2,25), přitom v prvním týdnu léčby bylo

riziko dokonce čtyřnásobné (HR 4,61; CI 1,76–12,1). V absolutních číslech však bylo riziko velmi malé, jedna až dvě koronární příhody na každých čtyři tisíce léčených v prvních dnech IPP. Tedy i v málo rizikové populaci je při léčbě IPP výskyt cévních příhod zvýšen, nicméně *absolutní riziko je malé*.

Pro úplnost je vhodné uvést i relativně malou studii (700 nemocných, 400 z nich bylo léčeno IPP), do které byli zařazeni pacienti s ICHS léčení ASA či klopido-grelem, sledování 2–4 roky (15). Léčba IPP byla nezávislým faktorem zvyšujícím výskyt velkých vaskulárních příhod, úmrtí či srdečního selhání na dvojnásobek při Coxově analýze (HR 2,2; CI 1,2–4,2, P=0,007). Stejně zvýšení bylo doloženo při použití metody statistického párování (HR 1,9; CI 1,04–3,5, P=0,028). Malý počet probandů je hlavním nedostatkem této studie. Nicméně i tato data ukazují, že v rizikové populaci (po koronární příhodě léčené protidestičkovou léčbou) mohou IPP podstatně zvyšovat riziko příhody další.

Zatímco dosud uvedené studie dokládají zvýšení kardiovaskulárního rizika, poslední retrospektivní analýza, opět u nemocných s ICHS léčených v rámci sekundární prevence kyselinou acetylsalicylovou (neléčených klopido-grelem), došla k závěru, že léčba nezvyšuje výskyt vaskulárních příhod (16). Tato studie byla podobná studii předešlé, podobné byly i nálezy, jen nebylo dosaženo statistické významnosti. Byť článek vyšel v prestižním časopise, lze se závěrem, že léčba

IPP je zcela bezpečná, polemizovat. Do studie byly zařazeny necelé tři stovky pacientů v každé větvi, hodnocena byla data v průměru za tři roky komedikace IPP k antitrombotické léčbě ASA. Výskyt velkých vaskulárních příhod typu MACE (infarkt myokardu, iktus a úmrtí z vaskulárních příčin) byl 21,4 % (294 příhod) ve skupině užívajících IPP a 13,5 % (231 příhod) ve skupině bez léčby. Výsledek, tj. o třetinu vyšší výskyt MACE při léčbě IPP sice nebyl statisticky významný (HR 1,32; CI 0,8–2,4), ale velmi malý počet probandů nedovoluje závěr, že léčba IPP je stran rizika atrotrombotických příhod bezpečná. Obdobný výsledek, tj. nesignifikanční nárůst příhod o třetinu, byl nalezen pro celkovou mortalitu (HR 1,33; CI 0,9–1,9), konkrétně 15,9 % (201 úmrtí) proti 9 % (154 úmrtí). Na nesignifikančním rozdílu ve výskytu vaskulárních příhod se jistě podepsala též skutečnost, že u čtvrtiny sledovaných nemocných chyběl údaj o příčině úmrtí, tj. údaj při hodnocení MACE zcela základní! Tuto jedinou studii tedy nelze brát jako validní.

Shrňme-li data srovnávající prognózu s léčbou IPP a bez léčby IPP, pak máme tři velké studie provedené na desítkách tisíc až stovkách tisíc probandů a jednu malou studii o stovkách probandů, které dokládají významně vyšší kardiovaskulární riziko při léčbě inhibitory protonové pumpy (graf 3). Relativní vzestup rizika příhody se pohyboval mezi 30 a 80 %. *Absolutní vzestup byl v nízkorizikové populaci malý, NNH (Number Need to Harm, tedy počet léčených, u nichž se objeví příhoda) se pohyboval v tisících/rok. Naopak v populaci s pozitivní kardiovaskulární anamnézou se NNH pohyboval mezi 20 až 50/rok léčby, tedy na každých 20 až 50 léčených IPP v rámci komedikace s antitrombotickou léčbou se objevila jedna atrotrombotická příhoda ročně navíc*. Proti těmto studiím stojí jedna studie, daleko menší (provedená na stovkách nemocných, nemocných s neúplnými daty stran příčiny úmrtí), která tvrdí, že je léčba IPP zcela bezpečná. Nicméně i v této studii je patrný trend ke zvýšení výskytu velkých vaskulárních příhod typu MACE.

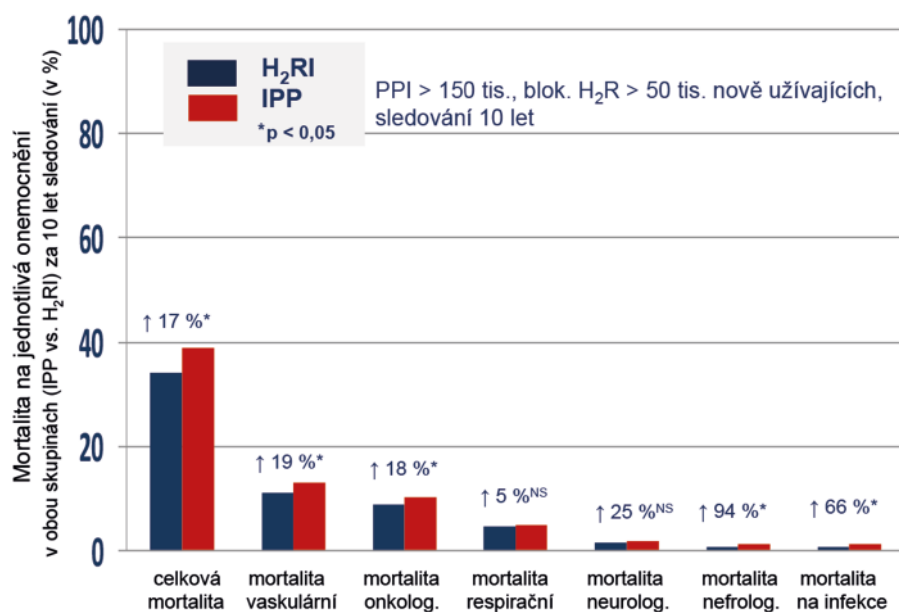
Nežádoucí účinky v oblasti kardiovaskulární – srovnání IPP proti blokátorům H_2 receptorů

Při hodnocení efektu IPP proti stavu bez léčby máme jedno významné omezení – vlastní výběr nemocného pro léčbu „gastroprotektivem“ při antitrombotické léčbě může být ovlivněn jeho ri-

Tab. 3. Typy klinicky významných lékových interakcí inhibitorů protonové pumpy (Na^+/K^+ ATPázy)

Léčivo	Mechanismus	Klinický význam
ASA, resp. všechny slabé hydrofilní kyseliny	snížení absorpce v žaludku a duodenu při vzestupu pH	významné snížení až selhání protidestičkového účinku ASA
Dabigatran etexilát	snížení absorpce v žaludku a duodenu při vzestupu pH	středně významné snížení dostupnosti dabigatranu (snížení koncentrace o 20–50%)
Vit. B_{12} , železo, tyroxin a další nutrienty či hormony	omezená absorpce při vzestupu pH	nejasný klinický význam
Bivalentní kationty (magnezium a kalcium)	omezená absorpce a zvýšená eliminace bivalentních kationtů při inhibici kanálu TRPM6/7 v enterocyty a nefronu	mírné zvýšení rizika arytmií při depleci magnezia a kalcia (hypomagnezemie a hypokalcemie), význ. vyšší riziko deplece při současné léčbě diuretiky
Klopidogrel	inhibice oxidázy CYP 2C19 aktivující klopidogrel	významné snížení až selhání protidestičkového účinku
Citalopram a řada dalších antidepresiv typu SSRI	inhibice oxidázy CYP 2C19 degradující řadu antidepresiv typu SSRI	významné zvýšení koncentrace antidepresiva a toxického působení antidepresiv (zejm. kardiotoxicita s rizikem prodloužení QTc a arytmií)

Graf 4. Srovnání celkové mortality a mortality (HR – Hazard Rate) podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H_2 (H_2RI) během deseti let sledování více než 200 tis. pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs; s výjimkou neurologických a respiračních onemocnění je patrná vyšší mortalita při léčbě IPP na vaskulární, onkologická, nefrologická onemocnění či úmrtí na infekční choroby (podle citace 19)



zikem krvácení, souběžnou medikací, věkem apod. Riziko v obou srovnávaných skupinách nemusí být stejné. Z tohoto důvodu jsou velmi důležité studie srovnávající IPP s blokátory histaminových receptorů H_2 (s famotidinem či s ranitidinem). Není-li užita metoda statistického párování, je takto minimalizována chyba vzniklá odlišným výskytem vředové choroby, refluxní choroby apod. v obou skupinách.

První studií srovnávající oba typy gastroprotektiv byla studie prospektivní, provedená z důvodů sledování farmakovigilance (17). Zařazení byli nemocní z obecné americké populace (téměř 300 tis. nemocných bez či s pozitivní kardiovaskulární anamnézou), kteří byli indikováni k léčbě IPP pro refluxní chorobu gastroezofageální. Tedy popu-

lace nízkoriziková i vysokoriziková. Vzájemně byla porovnávána prognóza ve skupině léčených IPP, tak pro skupinu léčenou blokátory H_2 receptorů. Ve skupině léčené IPP bylo pětileté riziko kardiovaskulární mortality o pětinu větší v porovnání s léčbou inhibitory histaminových receptorů (HR 1,19; CI 1,09–1,30). Efekt nebyl dán inhibicí bioaktivity klopidogrelu, po vyloučení pacientů užívajících klopidogrel (jen 6 % probandů) asociace zvýšení vaskulární mortality přetrvávala.

Otázkou, zda je rozdíl mezi IPP a ostatními „gastroprotektivy“, konkrétně blokátory žaludečních histaminových receptorů H_2 , se zabývala zřejmě nejmohutnější analýza registru pojištěnců USA čítající 4,5 mil. osob (18). Vedle skutečně vel-

kého počtu sledovaných a nezávislosti zadavatelů studie (plátců zdravotní péče) je analýza cenná tím, že srovnává dvě gastroprotektivní strategie – IPP (3,7 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden ze šesti IPP) s blokátory H_2 receptorů (0,8 mil. probandů, kterým byl předepsán jeden z inhibitorů H_2R). Vstupní data určující kardiovaskulární riziko byla v obou skupinách srovnatelná. Také tato observační studie ukázala významné zvýšení frekvence infarktu myokardu o jednu pětinu (HR – 1,21; CI 1,07–1,37) při léčbě IPP. Efekt byl významný pouze v prvních třech měsících léčby. V dalších měsících, až do doby tří let, byla incidence infarktu myokardu v obou kohortách prakticky stejná. Výskyt dalších vaskulárních příhod nebyl sledován. Tato robustní data sice ukazují jen nevelký rozdíl v incidenci infarktu myokardu mezi oběma skupinami pouze v prvních měsících léčby. Bohužel nejsou údaje o tom, jak pravidelně a jak dlouho byla léčiva užívána v následujících měsících. Je pravděpodobné, že zpočátku, tedy v inkriminovaném prvním tříměsíčním období, byla adherence k léčbě nejvyšší a s odstupem od iniciační preskripce mohla s ústupem potíží klesat.

Třetí, byť stran počtu sledovaných pacientů již menší studie, opět srovnávala obě skupiny gastroprotektiv (19). Ve skupině PPI bylo více než 150 tis. nemocných s nově předepsaným IPP, ve skupině blokátorů H_2R více než 50 tis. nově užívajících. Nižší počet vynahradila dlouhá doba sledování po celou dobu užívání trvající až deset let. Předností této studie bylo jak dlouhodobé sledování, přesné sledování preskripce, vysoká kvalita registru (US Department of Veterans Affairs) i rozdělení mortality podle příčin. Demografická charakteristika, tj. prevalence rizikových faktorů aterosklerózy, indikace léčby (vředová choroba či gastroezofageální reflux) byla ve všech těchto bodech srovnatelná. Stejně, jako v předchozí studii, byla sledována mortalita při léčbě IPP a blokátory H_2 receptorů. Analýza dat byla provedena s aspektem získání informací o mortalitě (celkové i podle příčin) v obou větvích. Rozdíly ve výskytu jsou uvedeny v grafu a statistická analýza v tabulce (graf 4, tabulka 3). Je patrná mírná, ale významně vyšší celková mortalita (zvýšení o 17 %), v absolutních číslech 45 úmrtí na tisíc léčených pacientů. Podobně stoupla kardiovaskulární mortalita o 19 %, resp. o 17 úmrtí na tisíc léčených. Úmrtí na onkologická onemocnění rovněž významně stoupla o 18 % (o 13 úmrtí na tisíc), na infekční

Tab. 4. Srovnání celkové mortality a mortality (HR – Hazard Rate) podle jednotlivých příčin ve skupině léčené IPP a léčené blokátory receptorů H_2 (H_2RI) během deseti let sledování více než 200 tis. pacientů indikovaných k léčbě pro vředovou chorobu či GERD v databázi Veterans Affairs. S výjimkou neurologických a respiračních onemocnění je patrná vyšší mortalita při léčbě IPP na vaskulární, onkologická, nefrologická onemocnění či úmrtí na infekční choroby (podle citace 19)

Mortalita podle skupin	Riziko při léčbě H_2RI vs. IPP
Celková mortalita	HR 1,17; (CI 1,10–1,24)
Vaskulární mortalita	HR 1,19; (CI 1,07–1,33)
Onkologická mortalita	HR 1,18; (CI 1,03–1,35)
Respirační mortalita	HR 1,05; (CI 0,94–1,24)
Neurologická mortalita	HR 1,25; (CI 0,94–1,67)
Nefrologická mortalita	HR 1,94; (CI 1,41–2,68)
Mortalita na infekce	HR 1,66; (CI 1,21–2,35)

a parazitární onemocnění o 66 % (o čtyři na tisíc) či na onemocnění genitourinární o 94 % (o šest na tisíc). V případě nádorů byl exces na vrub karcinomu žaludku, v případě genitourinárním se jednalo o úmrtí na renální selhání.

Z analýzy předložených dat tří studií vyplývá, že léčba IPP je v porovnání s léčbou blokátorů histaminových receptorů H_2 zatížena mírným (asi 20 %), nicméně významným vzestupem úmrtnosti i rizika koronárních příhod (graf 5). Toto zjištění má větší váhu, nežli srovnání IPP proti absenci léčby. Při tomto srovnání je zachována zásada porovnatelného výskytu komorbidit i obdobného kardiovaskulárního rizika v obou větvích. Zatímco ve studiích porovnávajících léčbu IPP proti její absenci byla indikace gastroprotektiva jak z důvodu léčby a prevence recidivy vředové choroby či GERD, tak z důvodu prevence gastrointestinálního krvácení, tak při srovnání IPP s blokátory receptorů H_2 byla indikace jednotná, tedy postižení horní části trávicího traktu. V prvním případě je pravděpodobná spoluúčast lékových interakcí na úrovni IPP a protidestičkové léčby, při srovnání s blokátory receptorů H_2 je významný podíl lékových interakcí méně pravděpodobný. Předložené studie sice nejsou randomizované, nicméně homogenní nález 20 % zvýšení vaskulární mortality či infarktu myokardu je podán ve třech nezávislých registrech a analyzovaná populace stovek tisíc až milionů pacientů není možno jen tak zavrhnout.

Co plyne z předložených dat?

Podívejme se nejprve na účinnost IPP, tj. zda snižují výskyt gastrointestinálního krvácení při an-

tikoagulační či protidestičkové léčbě. Medicína založená na důkazech je postavena na výsledcích kontrolovaných studií, zpravidla mega-studiích. V případě otázky, zda IPP snižují výskyt krvácení při antitrombotické léčbě, výsledky kvalitních kontrolovaných studií chybí. Resp. jediná velká kontrolovaná studie, studie COMPASS – pantoprazol, sledovala výskyt krvácení v málo rizikové populaci a podávaná antitrombotická léčba (rivaroxaban v poloviční či čtvrtinové dávce či ASA v enterosolventní formě) neodpovídá běžné praxi či se nejedná o léčbu s prokázaným efektem. Pokles výskytu gastrointestinálního krvácení o 0,1 % byl nevýznamný. Pokles fibroskopicky ověřených krvácení byl sice významný, nicméně absolutní rozdíl 0,2 %, resp. NNT (Number Need to Treat) 885 pacientů ročně, nebyl významný klinicky.

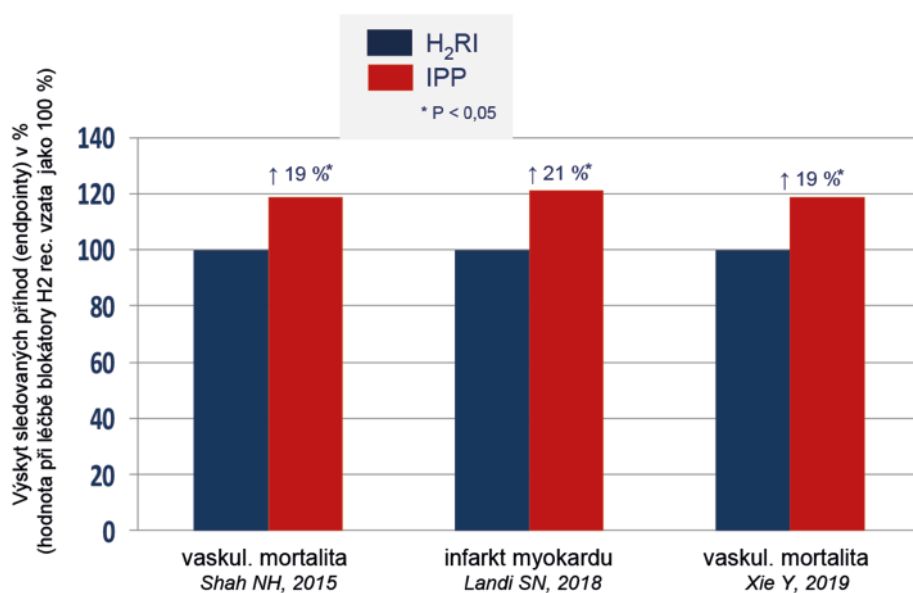
Zbývají nám tedy výsledky observačních studií, kde je efekt IPP na profylaxi krvácení do trávicího traktu při antitrombotické léčbě nepochybný. Nicméně pokles relativního rizika o třetinu je sice impresivní, ale musíme léčit více než 250 nemocných, abychom zabránili jednomu krvácení! Tedy u obecné, nízké rizikové populace, není přínos velký. Jinak je tomu v populaci s vysokým rizikem, tj. s anamnézou vředové choroby či mnohočetných erozí. Takováto populace léčená ASA byla sledována ve studii OBERON (20). Esomeprazol snížil recidivu vředo-

vé choroby (7,4 % v placebové větvi proti 1,5 % v esomeprazolové), přínos v rizikové populaci nepochybný. Překvapivě však léčba IPP nevedla ke snížení rizika krvácení, to bylo nízké v obou větvích. Předložená data ukazují, že v populaci s vysokým rizikem krvácení je současně podávání IPP k antitrombotické léčbě opodstatněné, paušální aplikace u osob s nízkým rizikem však přináší relativně malý efekt.

Dále je nutno uzavřít otázku, zda je léčba IPP bezpečná. Zejména zda je bezpečná u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tj. v populaci, kde je protidestičkové a antikoagulační léčba zpravidla podávána.

Data z randomizovaných studií nemáme, v jediné megastudii COMPASS – pantoprazol nebyl výskyt velkých cévních příhod v závěrečné zprávě uveden. Z observačních studií, srovnávajících riziko velkých cévních příhod, výskyt renálního selhání či neurologického postižení, je doloženo riziko zvýšeného, často velmi významně zvýšeného rizika při léčbě IPP proti stavu bez léčby IPP. Podobně je riziko vaskulární mortality či infarktu myokardu – asi o pětinu – zvýšeno při porovnání s blokátory H_2 receptorů, tedy s jinou léčebnou strategií užívanou v profylaxi krvácení. Data jsou natolik masivní, že je nutno je brát vážně. V populaci s vysokým kardiovaskulárním rizikem se pohybujeme v oblasti NNH více než jednoho úmrtí na každých 50 léčených ročně. Je tedy na-

Graf 5. Porovnání vaskulární mortality a infarktu myokardu v kohortě léčených blokátory histaminových receptorů H_2 a léčených IPP v jednotlivých studiích (citace 17, 18, 19); uvedeny jsou primární ukazatele efektu v dané studii; ve všech studiích je patrné zvýšení výskytu vaskulární mortality či infarktu myokardu. Ve studii mající za primární ukazatel efektu infarkt myokardu (Landi SN, 2018) byla vyšší incidence jen v prvních třech měsících, dále rozdíl mezi oběma gastroprotektivy vymizel



léhavé podezření, že *profylaktické podávání IPP při antitrombotické léčbě není zcela bezpečné*.

Jak vysvětlit předložená data? Regulace biologických funkcí je složitý a jen částečně objasněný děj. Vzájemné vazby, nám většinou skryté, jsou daleko častější, než zpravidla tušíme. Proto farmakologický zásah nemusí mít jen jednoduchý vztah, např. inhibice protonové pumpy – gastroprotektce. Protonová pumpa je přítomna ve více tkáních, takže se její blokáda projevuje globálně. Navíc vlastní molekula léčiva nemusí mít jen jedno účinné místo – farmakofor, ale může působit pozitivně či negativně i na zcela vzdálených místech. Chemická skupina, kterou

se IPP váží na proteiny H^+/K^+ ATPázy, může reagovat i s jinými transportéry, například je doložena inhibice transportního kanálu bivalentních kationtů TRPM6/7 (transient receptor potential ion channel 6/7) v tubulu nefronu a v epiteliích tračnicku. Inhibice nemusí být omezena jen na transportéry, mimo jiné je doložena i inhibice enzymu dimethylarginin dimethylaminohydrolázy (DDAH) degradující asymetrický dimethylarginin (ADMA), což je inhibitor NO-syntázy. Vysoká koncentrace ADMA je spojena s endoteliální dysfunkcí a aterosklerotickými příhodami (21).

Vedle přímého farmakodynamického působení může mít a jistě má negativní vliv řada lékových

interakcí. V našem případě IPP inhibují mimo jiné absorpci ASA (významně) a dabigatranu (v řádu desítek procent) či snižují bioaktivaci klopidoogrelu. Právě výrazný pokles protidestičkového působení se uplatní při vzájemné kombinaci. Podobně komplikované vztahy jsou ve vztahu mezi systémy kontrolujícími absorpci, aktivaci, degradaci a eliminaci cizorodých látek v organismu, tedy i léčiv. Mějme proto pokoru a nemysleme si, že to, co jsme se kdysi naučili či posbírali za své praxe, platí absolutně. Někdy je nutno respektovat i data, která nám nezapadají do zavedeného pořádku. Zamysleme se proto vždy, než předepíšeme nový lék: Převáží přínos případné riziko?

LITERATURA

1. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevents Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403–412.
2. Khan SU, Lone AN, Asad ZUA, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2019; 20(12): 1125–1133.
3. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320(21): 2221–2230.
4. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, et al. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep* 2019; 9: 2282.
5. Toth-Manikowski SM, Grams ME. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease – GI Upset for the Nephrologist? *Kidney Int Rep* 2017; 2: 297–301.
6. De Francisco ALM, Varas J, Ramos R, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Mortality in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 374–384.
7. Makunts T, Alpaty S, Lee KC, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with a broad spectrum of neurological ad-

- verse events including impaired hearing, vision, and memory. *Sci Rep* 2019; 9: 17280.
8. Khan MA, et al. No association linking short-term proton pump inhibitor use to dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2020; [e-pub]. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000500>.
9. Bultas J. Význam farmakogenetiky a lékových interakcí v léčbě přímými perorálními antikoagulanty. *Remedia* 2019; 29: 110–119.
10. Bultas J. Kyselina acetylsalicylová – stále neotřesitelné postavení i v roce 2018? *Remedia* 2018; 28: 127–136.
11. Wu WT, Tsai CT, Chou YC, et al. Cardiovascular Outcomes Associated With Clinical Use of Citalopram and Omeprazole: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011607.
12. Juurlink DN, Dormuth CR, Huang A, et al. Proton pump inhibitors and the risk of adverse cardiac events. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e84890.
13. Charlot M, Ahlehojff O, Norgard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use. *Ann Int Med.* 2010; 153: 378–86.
14. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardio* 2014; 177:292–7
15. Pello Lazaro AM, Cristobal C, Franco-Pelaez JA, et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death

- in Patients with Coronary Artery Disease, 2017, *PLoS ONE* 12(1): e0169826. doi:10.1371/journal.pone.0169826.
16. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, et al. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2016; 2: 13–19.
17. Shah NH, LePendur P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0124653.
18. Landi SN, Sandler RS, Pate V, et al. No increase in risk of acute myocardial infarction in privately insured adults prescribed proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists (2002–2014). *Gastroenterology* 2018; 154: 861–873.
19. Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019; 365: 11580.
20. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart.* 2011; 97(10): 797–802.
21. Sibal L, Sharad C, Agarwal SC, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews*, 2010; 6: 82–90.