



# Revista Portuguesa de Cardiologia

Portuguese Journal of **Cardiology**

[www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org)



## RECOMMENDED ARTICLE OF THE MONTH

### Comment on “Individual Proton Pump Inhibitors and Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review”

Comentário a «Efeitos dos inibidores da bomba de protões em doentes com doença arterial coronária sob dupla antiagregação plaquetar: uma revisão sistemática»

Matthew W. Sherwood, MD, MHS; Chiara Melloni, MD, MHS; W. Schuyler Jones, MD; Jeffrey B. Washam, PharmD; Vic Hasselblad, PhD; Rowena J. Dolor, MD, MHS (J Am Heart Assoc. 2015;4:e002245 doi: 10.1161/JAHA.115.002245)

## Abstract

**Background:** Observational studies evaluating the possible interaction between proton pump inhibitors (PPIs) and clopidogrel have shown mixed results. We conducted a systematic review comparing the safety of individual PPIs in patients with coronary artery disease taking clopidogrel.

**Methods and Results:** Studies performed from January 1995 to December 2013 were screened for inclusion. Data were extracted, and study quality was graded for 34 potential studies. For those studies in which follow-up period, outcomes, and multivariable adjustment were comparable, meta-analysis was performed.

The adjusted odds or hazard ratios for the composite of cardiovascular or all-cause death, myocardial infarction, and stroke at 1 year were reported in 6 observational studies with data on individual PPIs. Random-effects meta-analyses of the 6 studies revealed an increased risk for adverse cardiovascular events for those taking pantoprazole (hazard ratio 1.38; 95% CI 1.12–1.70), lansoprazole (hazard ratio 1.29; 95% CI 1.09–1.52), or esomeprazole (hazard ratio 1.27; 95% CI 1.02–1.58) compared with patients on no PPI. This association was not significant for omeprazole (hazard ratio 1.16; 95% CI 0.93–1.44). Sensitivity analyses for the coronary

artery disease population (acute coronary syndrome versus mixed) and exclusion of a single study due to heterogeneity of reported results did not have significant influence on the effect estimates for any PPIs.

**Conclusions:** Several frequently used PPIs previously thought to be safe for concomitant use with clopidogrel were associated with greater risk of adverse cardiovascular events. Although the data are observational, they highlight the need for randomized controlled trials to evaluate the safety of concomitant PPI and clopidogrel use in patients with coronary artery disease.

## Comment

### Introdução

A aspirina causa uma lesão direta no epitélio gástrico e inibe a produção de prostaglandinas pela mucosa gástrica, duplicando o risco de hemorragia gastrointestinal. Esse risco aumenta com a utilização concomitante de outro antiagregante plaquetar, de antitrombóticos ou anti-inflamatórios não esteroides<sup>1</sup>. A utilização preventiva de inibidores da bomba de protões (IBP) nos doentes sob efeito desses fármacos foi associada a uma redução significativa de hemorragia gastrointestinal<sup>2</sup>.

A utilização de IBP poderá interferir com a absorção e biodisponibilidade da aspirina, levando ao aumento significativo dos eventos cardiovasculares<sup>3</sup>.

O clopidogrel é uma pró-droga que necessita do citocromo P450 para a sua ativação. Os IBP interagem com este citocromo hepático, podendo inibir a ativação do clopidogrel e alterar a sua eficácia<sup>4</sup>. Têm sido realizados diversos estudos com resultados ambíguos sobre o efeito desta interação no aumento dos eventos cardiovasculares. Esta interação poderá não ser exclusiva do clopidogrel, pois no Estudo PLATO, os doentes tratados com IBP tiveram uma maior incidência de eventos cardiovasculares, tanto nos doentes tratados com clopidogrel, como com ticagrelor<sup>5</sup>.

### O artigo do mês

Sherwood et al. publicaram, na edição de outubro de 2015 do *Journal of the American Heart Association*, este importante artigo que tenta responder a uma questão: qual a relação benefício/risco dos IBP em doentes com doença arterial coronária sob dupla antiagregação plaquetar?

Trata-se de uma revisão sistemática dos estudos realizados entre janeiro de 1995 e dezembro de 2013, em que se pretende determinar a relação os IBP e eventos adversos cardiovasculares, em doentes com doença coronária aguda ou estável sob terapêutica com clopidogrel, com um seguimento de pelo menos um ano. Só foram incluídos os estudos em que individualizavam o IBP utilizado (*omeprazole*, *esomeprazole*, *pantoprazole*, *lansoprazole* e *rabeprazole*).

Os eventos avaliados foram o *endpoint* composto de morte (cardiovascular e/ou total), enfarte miocárdio não fatal, AVC, reospitalização e revascularização.

Foram incluídos seis estudos observacionais com mais de 41 mil doentes.

Verificou-se que, tanto após síndrome coronária aguda, como em doentes coronários estáveis, a utilização de *pantoprazol*, *lansoprazol* e *esomeprazol* aumentou o risco de eventos cardiovasculares, quando comparada com a não utilização de IBP; contudo, esta associação não foi significativa com a utilização do *omeprazol*.

Estes resultados foram baseados em estudos observacionais, que poderão ter *bias* de seleção confusionais, em que os doentes que são tratados com IBP têm mais comorbilidades e, portanto, maior risco de eventos adversos.

Salienta assim a necessidade de realização de um estudo randomizado para avaliar a segurança da utilização concomitante de IBP e dos inibidores do P2Y<sub>12</sub>.

Nas últimas *guidelines* europeias de enfarte agudo do miocárdio sem supra de ST<sup>6</sup>, a utilização de IBP é classe I, nível de evidência B, em doentes com risco de hemorragia gastrointestinal acima da média (história de úlcera gastrointestinal/hemorragia; uso de anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroides ou corticoides ou presença de dois mais fatores: idade  $\geq$  65 anos, dispepsia, refluxo gastroesofágico, infecção a *Helicobacter pylori* ou abuso crónico do álcool).

Perante as dúvidas suscitadas sobre a interação destes fármacos, deveremos restringir a utilização de IBP a essas

indicações. Mesmo assim, o benefício obtido na redução de eventos hemorrágicos poderá ser menor do que o risco de aumento de eventos cardiovasculares.

## Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest

## References

1. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*. 2011;123:1108–15.
2. 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;97:797–802.
3. Charlott M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:d2690.
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–17.
5. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978–86.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.

Jorge Mimoso

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de Cardiologia

E-mail address: [vmimoso@gmail.com](mailto:vmimoso@gmail.com)