

Benarkah Obat Penghambat Pompa Proton Meningkatkan Risiko Infark Miokard?

Yoga Yuniadi

Isu tentang pengaruh obat Penghambat Pompa Proton (P3) terhadap kejadian kardiovaskular mayor sudah cukup lama menjadi debat di kalangan kardiologi. Berbagai studi terkait masalah ini telah dilakukan tetapi memberikan hasil yang kontradiktif. Ching dkk¹ meneliti hampir 3300 pasien pasca intervensi koroner perkutan yang dibagi jadi dua kelompok yaitu dengan dan tanpa P3. P3 yang dikonsumsi meliputi lansoprazole, pantoprazole, omeprazole dan esomeprazole. Pada pengamatan selama 9 bulan didapatkan insiden mortalitas, revaskularisasi dan kejadian kardiovaskular mayor yang lebih tinggi pada kelompok P3 dengan rasio hazard 1.7. Sebaliknya metanalisis dari 23 studi oleh Kwok dkk memperlihatkan tidak terdapat perbedaan kejadian kardiovaskular mayor pada pasien yang mengkonsumsi klopidoogrel dan P3.²

Sebuah studi yang dimuat di jurnal terbuka Plos One pertengahan tahun ini cukup mengejutkan kalangan kardiologi. Shah dkk³ melakukan studi observasional dari sekitar 16 juta data rekam medis dan menyimpulkan bahwa obat P3 berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard pada populasi umum. Enam belas persen penderita penyakit refluks gastroesofageal (GERD) yang diberi P3 menunjukkan peningkatan risiko infark miokard (95%IK 1.09 hingga

1.24) dan peningkatan risiko mortalitas kardiovaskular (HR 2.0, 95%IK 1.07 hingga 3.78, $p = 0.031$).

Jadi ada dua isu besar terkait P3, yaitu diduga meningkatkan kejadian kardiovaskular mayor pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) dan peningkatan kejadian infark miokard pada populasi umum. Bagaimanakah sikap yang harus diambil oleh para klinisi terkait hal di atas? Tulisan ini merupakan suatu stimulus agar para klinisi melihat lebih seksama pengaruh interaksi P3 pada pasien maupun populasi umum.

Mengapa P3 diperlukan pada pasien PJK?

Pemberian obat-obat antiplatelet pada pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK) sudah merupakan standar terapi. Metaanalisis dari lima uji klinis acak (CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT, and CHARISMA) yang melibatkan 79.624 pasien, menunjukkan bahwa terapi dual antiplatelet (aspirin plus klopidoogrel) menurunkan mortalitas pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMAEST) dan menurunkan kejadian infark miokard serta stroke pada pasien dengan PJK.⁴ Akan tetapi kejadian perdarahan mayor juga meningkat dengan pemberian dual antiplatelet, walaupun bukan perdarahan fatal atau stroke hemoragik.⁴ Hal ini menunjukkan bahwa perdarahan saluran cerna merupakan efek samping yang cukup sering terjadi.

Klopidoogrel merupakan suatu derivat thienopyridine yang bekerja menghambat agregasi trombosit

Alamat Korespondensi

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP. Divisi Aritmia, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. E-mail: yogayl36@gmail.com

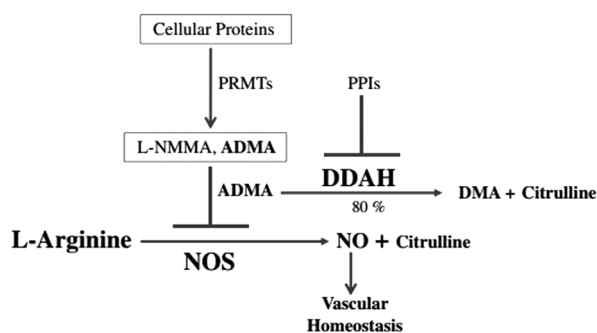
melalui hambatan ireversibel pada pengikatan adenosin difosfat. Adenosin difosfat dihasilkan ketika platelet teraktivasi dan berperan untuk meningkatkan agregasi. Secara umum klopido­grel lebih sedikit menimbulkan perdarahan saluran cerna dibandingkan aspirin. Tetapi pada pasien dengan riwayat tukak lambung (*peptic ulcer*) klopido­grel menyebabkan 12% perdarahan saluran cerna dalam pengamatan 1 tahun. Riwayat perdarahan saluran cerna merupakan prediktor independen kejadian perdarahan akibat klopido­grel.⁵ Oleh karena itu terapi klopido­grel pada pasien risiko tinggi perdarahan saluran cerna seperti di atas bisa berbahaya. Pemberian obat P3 perlu dipertimbangkan untuk mencegah perdarahan. Penelitian acak terkontrol menunjukkan bahwa klopido­grel dibandingkan aspirin plus P3 (esomeprazole 20 mg) lebih sering menimbulkan perdarahan pada pasien risiko tinggi.^{6,7} Studi lain menunjukkan pada pasien yang mengalami tukak lambung akibat aspirin kemudian diobati memakai omeprazole 20mg dirandomisasi untuk diberikan klopido­grel atau meneruskan aspirin dosis rendah, didapatkan kejadian tukak atau erosi lambung yang tidak sembuh pada kedua kelompok sama-sama rendah. Tidak didapatkan perdarahan ulang atau tukak lambung perforata pada kedua kelompok selama pengamatan 8 minggu.⁸ Maka meneruskan aspirin dosis rendah atau mengganti dengan klopido­grel tetap aman selama diberikan P3.

Interaksi Farmakodinamik P3 dan Klopido­grel

Setelah di absorpsi P3 umumnya mengalami metabolisme oleh isoenzym CYP terutama CYP2C19 dan CYP3A4. Sedangkan klopido­grel dimetabolisme menjadi metabolit aktif dalam 2 tahap. Tahap pertama terjadi melalui peran isoenzym CYP2C19, CYP1A2 dan CYP2B6, sedangkan tahap dua dengan perantara CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 dan CYP3A4. Oleh karena itu metabolit aktif klopido­grel akan menurun dengan adanya P3 yang berperan menjadi kompetitor penggunaan CYP isoenzim. Hal ini terbukti dengan peningkatan kadar vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)-phosphorylation 48 jam setelah pemberian P3 (omeprazole) pada pasien yang mengkonsumsi aspirin atau klopido­grel. Penurunan metabolit aktif klopido­grel dengan sendirinya akan menurunkan inhibisi trombosit yang diperantarai oleh klopido­grel.⁹

Efek P3 terhadap sistem kardiovaskular

Pemakaian P3 meningkat sangat pesat sejak diperkenalkan tahun 1998, yaitu mencapai 55% dari belanja obat gastrointestinal di dunia. Peresepan P3 jangka panjang merupakan penyebab terbesar dari keseluruhan biaya P3.¹⁰ Definisi pemakaian P3 jangka panjang bervariasi pada berbagai penelitian, yaitu pemakaian terus menerus antara 4 hingga lebih 12 bulan.¹¹ Efek P3 jangka panjang pada populasi umum mungkin dapat diterangkan pada penelitian Ghebremariam dkk¹² yang mendapatkan bahwa P3 meningkatkan kadar plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA). Hal itu terjadi akibat hambatan P3 terhadap dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) yang berfungsi mendegradasi ADMA. ADMA adalah inhibitor kompetitif nitrit oksida sintetase (NOS) sehingga akan menurunkan mengganggu aktivitas endothelium NOS, menurunkan produksi nitrit oksida (NO) dan meningkatkan pembentukan anion superoksida. Efek vasoprotektif eNOS hilang dan risiko kejadian vaskular meningkat. (Gambar 1) Peningkatan ADMA dalam plasma berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.



Gambar 1. Skema efek P3 terhadap sistem kardiovaskular melalui jalur ADMA. L-NMMA, NG-monomethyl-L-arginine; PRMTs, protein arginine methyltransferases; ADMA, asymmetrical dimethylarginine; DDAH, dimethylarginine dimethylaminohydrolase; NOS, nitrit oksida sintetase.

Hasil-hasil penelitian

Agar dapat menentukan sikap terhadap pemakaian P3 dalam praktik sehari-hari kita perlu melihat beberapa

hasil studi yang sudah dipublikasikan, baik yang hasilnya negatif maupun positif. Dalam menyikapi beberapa studi tersebut hendaknya selalu kritis terhadap kemungkinan limitasi seperti bias seleksi, perancu dari terapi lain, kepatuhan pasien dsb.

Sebuah studi retrospektif berdasarkan data klaim asuransi mendapatkan bahwa kejadian infark miokard lebih sering pada pasien yang mendapat terapi klopido­grel bersama P3 dibandingkan tanpa P3, demikian juga pada studi MEDCO dengan *end point* kejadian kardiovaskular.¹³ Studi retrospektif CREDO menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu pasien yang pada dasarnya sudah menggunakan P3 menunjukkan peningkatan kejadian kardiovaskular tanpa tergantung mendapat atau tidak klopido­grel kemudian. Selanjutnya penambahan terapi klopido­grel justru menurunkan kejadian kardiovaskular ke tingkat penurunan yang sama dalam pengamatan 1 tahun baik pasien mendapat P3 atau tidak.

Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT)¹⁴ adalah uji klinis terkontrol acak pada 3672 pasien yang memerlukan terapi klopido­grel karena non-STEMI, STEMI atau setelah implantasi stent. Pasien diacak untuk mendapatkan klopido­grel 75mg plus omeprazole 20mg dibanding hanya klopido­grel 75mg. Pada observasi selama 1 tahun, luaran primer yaitu kejadian bermakna gastrointestinal lebih sedikit pada kelompok terapi kombinasi ($p=0.007$). Sedangkan luaran sekunder yaitu kejadian kardiovaskular yang meliputi kematian jantung, infark miokard non fatal, bedah pintas arteri koroner, intervensi koroner perkutan atau stroke iskemik setara antara kedua kelompok terapi. Memang terdapat kelemahan pada studi COGENT yaitu terminasi dini akibat masalah finansial, pengukuran efek antiplatelet yang tidak memadai, eksklusi pasien risiko tinggi dan pasien tua serta kecilnya kejadian kardiovaskular dibandingkan studi-studi besar lain. Sementara itu metaanalisis dari 23 studi dengan jumlah pasien lebih dari 93 ribu orang yang mendapatkan klopido­grel dengan atau tanpa P3.² Terdapat heterogenitas luaran kejadian kardiovaskular yang menunjukkan bahwa data yang ada inkonsisten dan banyak perancu. Beberapa penelitian dengan subyek pasien PJK, menunjukkan peningkatan kejadian kardiovaskular dengan pemberian P3 baik pasien memakai klopido­grel ataupun tidak.

Studi besar pada populasi umum sejauh ini hanya yang dilaporkan oleh Shah dkk.³ Studi ini yang memakai desain baru yaitu pendekatan data-mining dari dua

pangkalan data besar tentang *pharmacovigilance*. Dengan cara ini didapatkan akurasi 89% dan nilai prediksi positif 81%. Akan tetapi terdapat beberapa kelemahan pada studi ini di antaranya komorbiditas pasien tidak dilaporkan meliputi obesitas, sindrom metabolik, hipertensi dan diabetes. Komorbiditas ini tidak terkontrol pada pasien yang mendapat P3 sehingga akan mempengaruhi hasil analisis. Penelitian Shah dkk.³ ini sebetulnya merupakan kelanjutan dari temuan pada studi eksperimental pada binatang yang menunjukkan pengaruh negatif P3 terhadap fungsi endotel vaskular melalui peningkatan kadar ADMA.¹² Akan tetapi studi yang lain oleh kelompok peneliti yang sama melaporkan keadaan sebaliknya.¹⁵

Tidak tersedianya studi prospektif acak terkontrol dengan luaran klinis dapat menerangkan kenapa terjadi kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi pada kelompok P3 dibandingkan kontrol baik pada studi observasional maupun metaanalisis yang ada. Hal itu terjadi karena perbedaan pada variabel perancu yang seharusnya dapat dikontrol pada suatu studi acak terkontrol prospektif.

Kesimpulan

Potensi efek negatif P3 terhadap efektifitas klopido­grel masih kontroversial. Walaupun ada pengaruh negatif P3 tersebut hanya terjadi pada kelompok pasien risiko tinggi. Dalam hal ini jika P3 harus digunakan bersamaan dengan klopido­grel maka jangan pilih P3 yang memiliki hambatan CYP2C19 yang kuat seperti omeprazole.

Ilmu dan praktik kedokteran dibangun berlandaskan bukti-bukti penelitian yang sah. Ketika berbagai bukti ilmiah masih dalam tahap “seolah-olah” kontradiktif maka kejelian para klinisi perlu dikembangkan. Dengan membaca hasil penelitian secara lebih detil meliputi subset subyek penelitian, desain penelitian, dosis dan cara pemberian obat, parameter yang diobservasi dan hal-hal penting lain sehingga penerapan hasil penelitian tepat guna.

Daftar Pustaka

1. Ching GG, Li D, Baker WL, Hohl PK, Mather JF, McKay RG, et al. Major adverse cardiac events among postpercutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and proton pump inhibitors. *Conn Med* 2012;76(4):205-11.

2. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(8):810-23.
3. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10(6):e0124653.
4. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(4):289-97.
5. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):443-9.
6. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.
7. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):860-5.
8. Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(3):359-65.
9. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
10. Harris CM, Dajda R. The scale of repeat prescribing. *Br J Gen Pract* 1996;46(412):649-53.
11. Hungin AP, Rubin GP, O'Flanagan H. Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49(443):451-3.
12. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013;128(8):845-53.
13. Pezalla E, Day D, Pulliadhath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(12):1038-9; author reply 1039.
14. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-17.
15. Ghebremariam YT, Cooke JP, Khan F, Thakker RN, Chang P, Shah NH, et al. Proton pump inhibitors and vascular function: A prospective cross-over pilot study. *Vasc Med* 2015;20(4):309-16.