

Pregled literature

Inhibitori protonске pumpe – primena i bezbednost

Julijana Rašić¹, Dragiša Rašić², Snežana Janićijević Hudomal¹,
Vojkan Nestorović³

¹Institut za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Priština sa
sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

²Interna klinika, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mi-
trovici, Srbija

³Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj
Mitrovici, Srbija

Kratak sadržaj

Uvod. Inhibitori protonске pumpe (IPP) primenjuju se u terapiji acido pep-
tičkih poremećaja uključujući peptički ulkus, gastroezofagusni reflex, erozivni i
neerozivni ezofagitis, Zollinger-Elissonov sindrom, *Helicobacter pylori* infekcije
i profilaksu stres ulkusa. Dobro dokumentovana efikasnost i relativna bezbed-
nost primene, doprineli su značajnom propisivanju IPP u praksi. Neželjena
dejstva IPP nisu ozbiljna i javljaju se kod približno 1-3% lečenih pacijenata,
bez značajnijih razlika među pojedinačnim predstavnicima. Dugotrajna
terapija IPP povećava rizik od razvoja rebound hipersekrecije želudačne
kiseline, pneumonije i enteralnih bakterijskih infekcija (dijareja izazvana sa
Clostridium difficile), preloma kostiju i kardiovaskularni rizik pri istovremenoj
primeni sa klopidogrelom. IPP ne izazivaju deficit gvožđa i vitamina B12,
ali povećavaju rizik od razvoja hipomagnezemije. Većina iznetih podataka
potiče iz retrospektivnih kohort i case-control studija. Da bi se utvrdila tačna
uzročno posledična povezanost između IPP i neželjenih događaja neophodno
je sprovesti velika prospektivna, randomizirana, kontrolisana klinička ispi-
tivanja. Mnogo racionalnija upotreba IPP smanjila bi troškove u zdravstvu i
osigurala njihovu bezbedniju primenu.

Ključne reči: inhibitori protonске pumpe, dugotrajna primena, neželjena
dejstva

Uvod

Inhibitori protonске pumpe (IPP)
predstavljaju najefikasniju grupu
antisekretornih lekova, koji su
za samo nekoliko godina postali
lekovi prvog izbora za sva stanja
koja su praćena hiperaciditetom
tj. pojačanim lučenjem želudačne

kiseline. Tako su glavne indikacije
za njihovu primenu peptički ulk-
us, erozivni i neerozivni refluk-
sni ezofagitis, Zollinger-Ellisonov
sindrom, infekcija izazvana bak-
terijom *Helicobacter pylori* (u ok-
viru kombinovane terapije), kao
i profilaksa stres ulkusa. Derivat
benzimidazola – omeprazol prvi je

Adresa autora:
Doc. dr Julijana Rašić
Srpskih udarnih brigada 13/16
11000 Beograd
sr_juca@yahoo.com

uvvedeni IPP osamdesetih godina prošlog veka, a danas se na tržištu nalaze i ostali: lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol (aktivni S- izomer omeprazola) [1].

Njihova upotreba u svetu iz godine u godinu nesrazmerno raste. Tako su IPP 2001. godine bili druga grupa lekova po broju propisanih i izdatih recepata u SAD-a, što je državu koštalo 10,8 biliona američkih dolara, da bi 2008. godine oni takođe zauzimali drugo mesto po broju propisanih i izdatih recepata, odmah iza statina, ali su troškovi države porasli na čak 13,9 biliona američkih dolara. Pri tom je zabeležen porast propisivanja kako kod vanbolničkih, tako i kod bolničkih pacijenata. Rezultati tri različite studije pokazali su da je 40-71,4% bolesnika lečenih u bolnicama primalo antisekretornu terapiju ili IPP ili antagonistima H_2 receptora (AH_2R), od toga čak 65-70% bolesnika nije imalo nijednu realnu indikaciju za njihovu primenu [1].

Neprimereno je česta i primena IPP u profilaksi stres ulkusa kod vrlo teških bolesnika u jedinicama intenzivne nege (JIN) [2,3]. Iako mnogi autori ukazuju na podjednaku efikasnost AH_2R , IPP i sukralfata u prevenciji stres ulkusa, ne retko se lekari opredeljuju za IPP, pa čak i onda kada ne postoje indikacije za koje je po preporukama neophodno primeniti profilaksu. Ispitivanja na različitim eksperimentalnim modelima pokazala su efikasnost IPP u prevenciji stres ulkusa [4-6].

Zato se poslednjih nekoliko godina vrlo često objavljuju podaci analiza troškova i koristi (Cost-Benefit-Analysis), kao i troškova i efikasnosti (Cost- Effectiveness-Analysis) primene IPP, da bi se njihova primena učinila što racionalnijom. S obzirom na to da ih mnogi pacijenti koriste hronično, po nekoliko godina, takođe je mnogo objavljenih rezultata farmakoepidemioloških ispitivanja i meta analiza koje se bave ispitivanjem bezbednosti njihove dugotrajne primene [7].

Mehanizam dejstva i farmakokinetika inhibitora protonske pumpe

IPP deluju tako što ireverzibilno inhibiraju protonsku pumpu tj. H^+/K^+ -ATPazu, krajnji korak u sekreciji hlorovodonične kiseline (HCl). H^+/K^+ -ATPaza je smeštena u parijetalnim ćelijama sluznice želuca, i ona istikuje H^+ u lumen, a

K^+ preuzima iz lumena želuca. Zahvaljujući aktivnosti ove pumpe normalan pH u lumenu želuca kreće se od 1 do 2, a na površini sluznice je od 6 do 7. Sekreciju HCl u parijetalnim ćelijama stimulišu tri glavna stimulusa: gastrin, acetilholin i histamin. Svaki od navedenih stimulusa deluje preko sopstvenih receptora na parijetalnim ćelijama: gastrin preko gastrinskih G receptora, acetilholin preko muskarinskih M_2 receptora i histamin preko histaminskih H_2 receptora [1].

IPP značajno smanjuju bazalnu i stimulisanu sekreciju kiseline u želucu. Nakon samo jedne dnevne doze, obezbeđuju pH oko 4 u lumenu želuca i to u trajanju od 10.5h do 16.8h u toku 24h. U matičnom obliku i pri neutralnim vrednostima pH (kakvi su u svim tkivima), molekuli ovih lekova su stabilne lipofilne slabe baze bez inhibitornog dejstva (prolekovi). Međutim, kad difuzijom dođu u sekretorni kanalikularni sistem parijetalnih ćelija (u kojima je kisela sredina i vrlo niske vrednosti pH) oni se aktiviraju, a proces aktivacije obuhvata nekoliko koraka. Najpre dolazi do protonizacije azota u pirimidinskom prstenu, usled čega je onemogućen izlazak molekula iz parijetalne ćelije, zatim se od sulfinil grupe formiraju sulfenilna kiselina i sulfenamid, da bi se najzad, sulfenamid kovalentnom vezom vezao za sulfhidrilne grupe enzima H^+/K^+ -ATPaze i doveo do njegove inhibicije. Inhibicija je ireverzibilna, pa je za obnovu sekrecije kiseline neophodna *de novo* sinteza molekula enzima [2].

Omeprazol i ostali IPP su prolekovi osetljivi na uticaj želudačne kiseline, pa se oralno primenjuju u obliku acidorezistentnih kapsula ili tableta. Resorpcijom iz tankog creva dospevaju u sistemsku cirkulaciju, a potom u parijetalne ćelije i njihove kanaliće. Njihova bioraspoloživost varira od 30-90% ukoliko se uzmu pre obroka, a istovremena primena sa hranom može smanjiti bioraspoloživost za čak 50%, zato se uzimaju 30-60 min pre doručka. Mada im je poluvreme eliminacije oko 30-90 min, dejstvo samo jedne dnevne doze na želudačnu sekreciju traje 2-3 dana, zato što se akumuliraju u kanalićima. Antisekretorno dejstvo, pri primeni jednom dnevno, raste i postiže maksimum tokom prvih 5 dana, a zatim se održava. IPP se metabolišu u jetri preko sistema enzima citohrom P 450, posebno CYP2C19, a inaktivni produkti metabolizma

se izlučuju mokraćom [1].

Neželjena dejstva inhibitora protonске pumpe

Prema do sada postojećim podacima IPP su vrlo bezbedni lekovi, jer uglavnom izazivaju retka bezazlena neželjena dejstva, i to kod svega 1-3% lečenih pacijenata. Tako je u jednoj studiji koja je obuhvatila 2812 pacijenata lečenih **omeprazolom**, njih 2,4% imalo glavobolju, 0,9% nauzeju, 1,9% dijareju i 1,1% ospu. Sličan profil neželjenih dejstava ispoljio je i **pantoprazol**, dijareju kod 1,5%, glavobolju 1,3%, vrtoglavicu 0,7%, svrab 0,5%, ospu 0,4% i nauzeju 0,015%. U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 5669 pacijenata lečenih **lansoprazolom**, najzastupljenije neželjeno dejstvo bila je dijareja (4,1%), potom glavobolja (2,9%) i nauzeja (2,6%) [8].

Izuzetno retko IPP mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva, tako je kod primene omeprazola zabeležen jedan slučaj intersticijalnog nefritisa, zatim po jedan slučaj hepatitisa izazvanog lansoprazolom i omeprazolom, i najzad po jedan slučaj poremećaja vida pri primeni pantoprazola i omeprazola [8].

Navedena neželjena dejstva najčešći su pratilac kratkotrajne uobičajene primene IPP tokom 4-8 nedelja, ali je do sada mnogo podataka objavljeno u vezi sa bezbednošću njihove dugotrajne (višegodišnje) primene. Tako se IPP povezuju sa rebound hipergastrinemijom i pratećim simptomima dispepsije, potom karcinoidnim tumorima želuca, povećanom incidencom bolničkih i vanbolničkih peumonija i intestinalnih infekcija uzrokovanih uzročnikom *Clostridium difficile*, povećanom incidencom preloma kostiju, značajnom interakcijom sa klopogrelom, kao i sa malapsorpcijom nekih minerala i vitamina.

Vrlo često su navedeni podaci kontroverzni, pa ćemo se u daljem tekstu njima pozabaviti detaljno, da bi ukazali na smernice za njihovu buduću terapijsku primenu. Nažalost, najveći broj podataka dobijen je u okviru retrospektivnih farmakoepidemioloških studija tipa kohort i case-control, a mali broj u okviru prospektivnih studija čiji su rezultati najvalidniji.

Potencijalni rizici primene inhibitora protonске pumpe

Rebound fenomen inhibitora protonске pumpe. Dosadašnje iskustvo sa IPP ukazuje na vrlo čestu pojavu tzv. *rebound* fenomena tj. hipersekrecije HCl u želucu nakon obustavljanja uobičajene terapije u trajanju od 4-8 nedelja, što predstavlja najčešći razlog njihove dugogodišnje primene. Većina pacijenata je imala simptome dispepsije i gastroezofagusnog refluksa, najčešće gorušicu i osećaj paljenja u jednjaku. Pokazalo se da su uzroci ove pojave hipergastrinemija (pojačano lučenje gastrina), hipertrofija parijetalnih ćelija i hiperplazija enterohromafinolikih (ECL) ćelija želuca [7].

Mnogobrojne studije su ispitivale uticaj IPP na rebound hipersekreciju želudačne kiseline. Jedna dvostruko-slepa studija obuhvatila je 48 *Helicobacter pylori* negativnih pacijenata, od kojih je jedna grupa lečena IPP, a druga placebom u toku 28 dana [9]. Simptomi dispepsije bili su značajno zastupljeniji kod pacijenata lečenih IPP (44%) u odnosu na one lečene placebom (9%), a kao uzrok se navode hipergastrinemija i povećan broj ECL ćelija. Slične rezultate dobili su i Reimer i sar. [10] u okviru dvostruko-slepe studije koja je ispitivala uticaj IPP i placeba na razvoj dispepsije kod zdravih dobrovoljaca posle 8 nedelja terapije. Kod 22% ispitanika lečenih IPP razvili su se simptomi hipersekrecije HCl, gorušica i regurgitacija, a kao uzrok se navode gotovo identične promene u sluznici želuca kao u prethodnoj studiji. U poređenju sa antagonistima H₂ receptora, IPP izazivaju znatno izraženiju hipergastrinemiju i hiperplaziju ECL ćelija, sa pratećim simptomima dispepsije [11].

Meta analiza koja je takođe ispitivala ovaj fenomen obuhvatila je 5 studija, ali su rezultati istih bili kontradiktorni. Dve studije su potvrdile visok procenat (44%) pacijenata sa simptomima gorušice i regurgitacije nakon 4 nedelje terapije IPP, dok su tri studije isto negirale [12].

Pored mnogobrojnih kliničkih ispitivanja, u literaturi se navode i malobrojna eksperimentalna ispitivanja rebound fenomena IPP. Waldum i sar. [13] su ispitivali patogenezu

rebound fenomena na izolovanom želucu pacova, ali su uporedo tokom tri decenije pratili i promene na sluznici želuca obolelih od tumora gastrinoma. Dokazali su da antisekretorni lekovi (IPP i AH₂R) izazivaju povećano oslobađanje gastrina u sluznici želuca, sa posledičnim povećanjem broja parijetalnih i ECL ćelija, koje luče histamin. Kao krajnji ishod navedenih promena razvila se hipersekrecija želudačne kiseline i rebound fenomen, ali je dejstvo IPP u tom pogledu bilo znatno jače izraženo u odnosu na AH₂R [13].

Pretpostavljalo se da bi pomenuta hiperplazija ECL ćelija posle dugotrajne terapije IPP, mogla dovesti do razvoja karcinoidnih tumora, tako da se od otkrića prvog IPP omeprazola prati njihov uticaj na eventualnu pojavu karcinoma želuca. Ipak, posle skoro trideset i više godina njihove primene, prošle godine je objavljen prvi i jedini slučaj neuroendokrinog karcinoma želuca, poreklom od ECL kod osobe koja je koristila IPP duže od 15 godina [14].

Pneumonija i inhibitori protonске pumpe.

Razvoj pneumonije se vrlo često dovodi u vezu sa istovremenom primenom IPP, i to kako pneumonija kod osoba koje u skorije vreme nisu bile hospitalizovane (engl. "community-acquired pneumonia"), tako i hospitalne ili nozokomijalne pneumonije (engl. "hospital-acquired pneumonia"). U fiziološkim uslovima sekrecija pljuvačke i želudačne kiseline, kao i normalno pražnjenje želuca smanjuju prisustvo bakterija u lumenu želuca, jer vrednost pH manji od 2, kakav je inače u lumenu želuca onemogućava rast bakterija [1]. Primenom IPP ovaj odbrambeni sistem polako posustaje, jer ovi lekovi održavaju pH želuca oko 4 u dužem vremenskom periodu tokom 24h. Jedna ili više doza IPP dnevno, postepeno usporavaju pražnjenje želuca, povećavaju količinu želudačnog sadržaja i sadržaj bakterija, i najzad povećavaju pritisak na donji ezofagusni sfinkter. Zbog toga često golazi do vraćanja tj. regurgitacije želudačnog sadržaja u jednjak, što može dovesti i do posledične aspiracije želudačnog sadržaja i prisutnih bakterija. Ima navoda da je za razvoj pneumonije usled primene IPP, takođe važno dejstvo istih na aciditet u larinksu, jednjaku i plućima, usled čega i u ovim delovima tela dolazi do ubrzanog razmnožavanja bakterija [1].

Vrlo često su podaci u pogledu povezanosti IPP sa pojavom pneumonija konfliktni. Tako

Dublin i sar. [15] tvrde da se pneumonija kod nehospitalizovanih pacijenata starosne dobi od 65-94 godina, a u okviru retrospektivne case-control studije, nije mogla dovesti u vezu sa primenom IPP. Ipak, ima i onih koji pojavu pneumonija van bolnica povezuju sa primenom IPP. Jedna studija obuhvatila je stariju populaciju obolelu od pneumonije, 58% njih su bili stariji od 79 godina, a kod njih 16% je ustanovljeno da su na terapiji IPP [16]. Studija sprovedena na pacijentima sa pneumonijom, starosti 40 do 70 godina, pokazala je da je rizik od pneumonije bio veći za čak 55% kod onih koji su primali IPP [17], dok je rizik bio znatno manji (16%) u studiji Rodriguez i sar. [18] koja je obuhvatila pacijente starosti od 20 do 79 godina.

Rezultati dve meta analize novijeg datuma ukazuju na porast incidence pneumonija kod vanhospitanih pacijenata koji uzimaju IPP. Prva je obuhvatila čak milion pacijenata, i ukazala na značajan uticaj IPP u okviru kratkotrajne terapije u trajanju do 30 dana, dok je rizik od pneumonija bio značajno manji kod onih na hroničnoj terapiji [19]. Druga meta analiza obuhvatila je čak 18 studija i pokazala da je incidenca pneumonije viša kod pacijenata na terapiji IPP [20].

Hospitalna (nozokomijalna) pneumonija definiše se kao pneumonija kod teških bolesnika, koja se dijagnostikuje posle 48h od smeštanja u JIN. U okviru retrospektivne kohort studije, koja je obuhvatila 787 bolesnika sa nozokomijalnom pneumonijom nije pronađen statistički značajan uticaj primene IPP na pojavu iste [21]. Druga, pak, prospektivna studija koja je pratila incidencu nozokomijalne pneumonije u JIN Univerzitetske klinike u Bostonu, u trogodišnjem periodu od 1. januara 2004. do 31. decembra 2007. godine, tvrdi suprotno. Koeficijent korelacije za IPP i pneumoniju iznosio je 2,8, a za AH₂R znatno manje svega 1,6 [22]. Slične rezultate objavljuju autori kohort studije, koja je obuhvatila 463 bolesnika sa nozokomijalnom pneumonijom, od kojih je njih 29% primalo IPP, a najčešći uzročnik bio je *Streptococcus pneumoniae* [23]. Ipak, ima i onih koji tvrde da je rizik od razvoja hospitalne pneumonije identičan kod obe grupe antisekretornih lekova, i IPP i AH₂R, ali da su na značajno većem riziku stariji bolesnici (> 65 godina starosti) [24].

Enteralne infekcije i inhibitori protonске pumpe. Enteralne infekcije kod hospitalizovanih i nehospitalizovanih bolesnika sve češće se dovode u vezu sa primenom IPP, a kao mogući uzrok navode se visoke vrednosti pH (oko 4) u lumenu želuca i posledična smanjena ingestija mikroorganizama. Rezultati meta analize koja je ispitivala uticaj dužine trajanja terapije IPP kod hospitalizovanih pacijenata potvrđuju iznete podatke, a kao najčešće infekcije navode se dijareja uzrokovana *Clostridium difficile* (*Cl. Difficile*-associated diarrhea – CDAD), ali i enteralne infekcije uzrokovane drugim *Gram negativium* bakterijama (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* i *Listeria*), a rizik je bio znatno veći kod duže primene IPP [25]. Druga pak, grupa autora preporučuje primenu IPP i na duže staze, ako to stanje bolesnika zahteva, ali preporučuju primenu najmanjih terapijskih doza, kao i mere rigorozne lične higijene, kao prevenciju od razvoja enteralnih infekcija [26].

Rezultati više meta analiza novijeg datuma, ali različite metodologije, takođe ističu vrlo značajnu ulogu IPP, ali i antibiotika u razvoju CDAD, dok AH₂R znatno ređe izazivaju istu [27, 28]. Jedna od retkih prospektivnih kohort studija, ispitivala je uticaj IPP, antibiotika i AH₂R na razvoj CDAD, a obuhvatila je sve obolele u 15-mesečnom periodu, u 6 kanadskih bolnica. Antibiotici i IPP pokazali su visok stepen korelacije sa CDAD (5,25 i 2,64), dok su AH₂R bili bezbedni, jer nisu povećali incidencu infekcija [29,30].

Frakture kostiju i inhibitori protonске pumpe. Poslednjih nekoliko godina intenzivno se ispituje uticaj dugotrajne primene IPP na razvoj osteoporoze i pratećih preloma kostiju. IPP smanjuju resorpciju kalcijuma iz creva zbog smanjenog lučenja HCl u želucu, takođe inhibišu protonsku pumpu osteoklasta i time smanjuju resorpciju kalcijuma u kosti, što sve zajedno doprinosi mogućem razvoju osteoporoze tj. smanjene mineralne gustine kostiju. Najveći broj podataka dobijen je retrospektivnim studijama tipa case-control i kohort, a nedostaju dobro planirane prospektivne, randomizirane, dvostruko-slepe kontrolisane studije. Rezultati navedenih studija su vrlo često kontroverzni.

Tako neke studije ukazuju na povećanu incidencu preloma kuka, kičmenih pršljenova i podlaktice, kako kod muškaraca tako i kod žena, koji su u dužem vremenskom periodu

uzimali visoke doze IPP [8]. Holandski autori su u okviru case-control studije, koja je obuhvatila čak 6763 pacijenata sa prelomom kuka ili femura, muškaraca i žena prosečne starosti >75 godina, dobili vrlo interesantne podatke. Terapija IPP je statistički značajno povećala incidencu preloma kuka i femura, ali je rizik bio znatno veći tokom prve godine primene IPP, a nakon toga je opadao, da bi posle >7 godina primene bio neznatan. Povećanom riziku bili su izloženi muškarci u odnosu na žene, zatim pacijenti koji su primali veće dnevne doze IPP (>1,75 DDD), kao i oni koji su istovremeno primali oralne glikokortikoide [31].

Kanadska grupa autora je u dve različite studije iznela potpuno oprečne rezultate. Najpre su objavili da se osteoporotične frakture kostiju ne mogu dovesti u vezu sa kontinuiranom primenom IPP, ukoliko terapija traje od 1-6 godina, ali da je veza značajna ukoliko terapija traje >7 godina [32]. Nakon dve godine, ista grupa autora tvrdi da IPP ne povećavaju incidencu osteoporotičnih fraktura kuka i lumbalnih pršljenova, bez obzira na trajanje terapije [33]. Gray i sar. [34] su ispitivali uticaj IPP na incidencu preloma kod posmenopauzalnih žena i utvrdili da povećavaju incidencu preloma kičmenih pršljenova, podlaktice, ručnog zgloba, ali ne i preloma kuka. Zato oni starijim osobama na dugotrajnoj terapiji IPP, preporučuju uzimanje suplemenata i to preparata kalcijum citrata i vitamina D da bi se smanjio rizik od preloma.

Interakcija inhibitora protonске pumpe sa klopidogrelom. Prema savremenim preporukama kombinacija klopidogrela i acetilsalicilne kiseline je neophodna u terapiji svih pacijenata koji su doživeli neki oblik akutnog koronarnog sindroma – ACS (akutni infarkt miokarda, moždani inzult ili bypass graft koronarne arterije). Zbog neželjenih dejstava koje ovi lekovi mogu ispoljiti na GIS, vrlo često se ovim pacijentima propisuju i IPP. Tokom višegodišnjeg iskustva u istovremenoj primeni ovih lekova, primećeno je da kod osoba koje primaju IPP slabi efekat klopidogrela, što se ispoljavalo povećanim morbiditetom i mortalitetom od ACS-a.

Najverovatniji razlog ove pojave leži u farmakokinetškoj interakciji klopidogrela i IPP. Omeprazol i ostali IPP metabolišu se pod uticajem enzima citohrom P450, i to izoenzima CYP2C19, a isti izoenzim učestvuje u metab-

oličkoj aktivaciji klopidozola, pa njihova istovremena primena slabi antiagregacioni efekt klopidozola. Rezultati mnogobrojnih studija objavljenih na ovu temu su vrlo različiti. U jednoj kohort studiji IPP su samo neznatno povećali rizik od smrti usled ozbiljnog ACS kod bolesnika na terapiji klopidozola, dok u drugoj nije bila povećana incidenca ACS pri istovremenoj primeni klopidozola sa esomeprazolom, pantoprazolom, rabeprazolom i lansoprazolom, ali jeste bila statistički značajna kod primene omeprazola [35,36].

Autori retrospektivne kohort studije, koja je obuhvatila 10,101 bolesnika sa dijagnozom ACS, u periodu od 2001. do 2008. godine, ispitivali su takođe, rizik od pojave nekog koronarnog događaja pri istovremenoj primeni različitih IPP i klopidozola, i konstatovali da je rizik bio statistički značajan pri primeni bilo kog IPP (omeprazola, rabeprazola, pantoprazola, esomeprazola ili lansoprazola) [37].

Objavljeni rezultati naveli su Američku agenciju za hranu i lekove (FDA) i Evropsku medicinsku agenciju, da još 2009. godine donesu proglas da se izbegava istovremena primena klopidozola sa IPP (pre svih omeprazola), a da ukoliko je njihova istovremena primena neophodna treba koristiti pantoprazol, kao najslabiji inhibitor izoenzima CYP2C19 [38].

Nutritivni nedostaci i inhibitori protonske pumpe. Vrlo često se dugotrajna primena IPP dovodila u vezu sa nedostatkom vitamina B12 i gvožđa, ali višegodišnja ispitivanja su pokazala da nedostatak ovih nutrijenata nije klinički značajan [39,40]. Međutim, poslednjih

nekoliko godina se često prijavljuju slučajevi hipomagnezije pri dugotrajnoj terapiji IPP, nakon što je u martu 2011. godine FDA ukazala na ovaj problem [41]. Hipomagnezija može proticati asimptomatski, ili izazvati različitu simptomatologiju, od nauzeje, preko mišićnih spazama, artritisa, tremora, pa do konvulzija [42-44]. Nastala hipomagnezija, praćena je i hipokalcemijom, kao i hipoparatiroidizmom [45,46]. Tačan mehanizam kojim IPP izaziva hipomagneziju nije poznat, moguće da smanjuju resorpciju magnezijuma u tankom crevu [47-49].

Zaključak

Većina do sada objavljenih podataka o bezbednosti i sigurnosti dugotrajne primene IPP, potiče od retrogradnih case-control, kohort studija i meta-analiza. S obzirom da one često imaju izvesnih nedostataka, valjalo bi u budućnosti sprovesti dobro planirana klinička ispitivanja, koja bi dala validnije rezultate. Iako iz svega iznetog možemo zaključiti da su u pitanju relativno sigurni lekovi, sa retkim ozbiljnim neželjenim dejstvima, ipak moramo reći i da dugogodišnja primena IPP nosi određene rizike. Takođe, smatramo da treba ukazati na preterano propisivanje ovih lekova, i naglasiti da ih treba propisivati samo kod pacijenata sa jasnim indikacijama, a za profilaksu stres ulkusa kod teških bolesnika u JIN, primeniti i druge podjednako efikasne, a manje štetne lekove poput AH₂R i sukralfata.

Literatura

1. Fohi AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;2(3):17–26.
2. Rašić J, Nestorović V, Janićijević-Hudomal S, Rašić D, Kisić B. Profilaksa stres ulkusa. *Praxis Medica* 2012;41(3-4):89–92.
3. Bukumiric Z, Janićijević-Hudomal S, Rašić J, Piperski V, Mitić R, Stanojević Z. Efekt esomeprazola na alkoholom izazvane stres ulkusne lezije pacova. *Praxis Medica* 2004;32(3-4):11–14.
4. Bukumiric Z, Janićijević-Hudomal S, Rašić J, Piperski V, Stanojević Z, Mitić R. The effects of esomeprazole on alcohol induced stress ulcer lesions in rats. 6th Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balcan Countries, Banja Luka, 2004. Zbornik rezimea. *Scr Med* 2004;35(Suppl.1):33.
5. Bukumiric Z, Janićijević-Hudomal S, Piperski V, et al. The effect of solitary and combined use of diazepam and omeprazole on development of cold-restraint induced stress ulcer lesion in rats. 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Amsterdam, 2007. Zbornik rezimea. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101 (Suppl.1):110–111.
6. Bukumiric Z, Janićijević-Hudomal S, Stevović Rasić J, Piperski V, Stanojević Z. The effects of

- pretreatment and posttreatment administration of esomeprazole on alcohol induced stress ulcer lesions in rats. 7th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Poznan, 2005. Zbornik rezimea. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005;97 (Suppl. 1):92.
7. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Ther Adv Gastroenterol 2012;5(4):219–232.
 8. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010;16(19):2323–2330.
 9. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2010;105:1531–1537.
 10. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009;137:80–87.
 11. Lerotić I, Baršić N, Stojsavljević S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. Dig Dis 2011;29(5):482–486.
 12. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. Scand J Gastroenterol. 2013;48(5):515–522.
 13. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Klevealand PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. Scand J Gastroenterol 2010;45(4):389–394.
 14. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. Scand J Gastroenterol 2012;47:61–67.
 15. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JS, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population -based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:792–802.
 16. Ramsay EN, Pratt NT; Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalization for pneumonia. Med J Austr 2009;190:114–116.
 17. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, Pogson Y, Smith CJ, Gibson JE. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:269–275.
 18. Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drug and the risk of community-acquired pneumonia. Epidemiology 2009;20:800–806.
 19. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis proton pump inhibitor use and community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1165–1177.
 20. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310–319.
 21. Beauileu M, Williamson D, Sirois C, Lachaine J. Do proton-pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? J Crit Care 2008;23:513–518.
 22. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. JAMA 2009;301:2120–2128.
 23. De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(10):941–949.
 24. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. Am J Med 2010;3(1):47–53.
 25. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047–2056.
 26. Metz DC. Clostridium difficile colitis: wash your hands before stopping the proton pump inhibitor. Am J Gastroenterol 2008;103:2314–2316.
 27. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1011–1019.
 28. Leontiadis GI, Miller MA, Howden CW. How much do PPIs contribute to C. difficile infections? Am J Gastroenterol 2012;107(7):1020–1021.
 29. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1001–1010.
 30. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011;365:1693–1703.
 31. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, et al.

- Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2011;22(3): 903–910.
32. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319–326.
 33. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton- pump inhibitor use is not associated with osteoporosis accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896–904.
 34. Gray SL, LaCroix AZ, Larson L, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Int Med* 2010;170:765–771.
 35. Mahabaleshwarkar RK, Yang Y, Datar MV, et al. Risk of adverse cardiovascular outcomes and all-cause mortality associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in elderly patients. *Cur Med Res Opin* 2013;29(4):315–323
 36. Lin CF, Shen LJ, Wu FL, Bai CH, Gau CS. Cardiovascular outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome in Taiwan. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(5): 824–834.
 37. Bhurke SM, Martin BC, Li C, Franks AM, Bursac Z, Said Q. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012;32(9): 809–.
 38. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors-where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol* 2012;18(18):161–171.
 39. Abraham NS: Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(6):615–620.
 40. Reimer C, Bytzer P. Adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Ugeskr Leager* 2012;174(39):2289–2293.
 41. Food and Drug Administration (FDA). Low Magnesium Level Can Be Associated with Long-term Use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). FDA Drug Safety Communication. Available at: <http://www.fda.gov/drugsafety/cum245011.htm> (accessed 16 Decembar 2011).
 42. Matsuyama J, Tsuji K, Doyama H, et al. Hypomagnesemia associated with a proton pump inhibitor. *Intern Med* 2012;51(16):2231.
 43. Famularo G, Minisola G, Bravi MC, Colucci P, Gasbarrone L. Tetany, hypomagnesemia, and proton-pump inhibitors. *Am J Med* 2012;125(10):e7–8.
 44. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:112–116.
 45. Furlanetto TW, Moreira Faulhaber GA. Hypomagnesaemia and proton-pump inhibitors. *Arch Intern Med* 2011;171:1391–1392.
 46. Swaminathan K, Wilson J. Elusive cause of hypomagnesaemia. *BMJ* 2011;343:d5087.
 47. Swaminathan R: Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47–66.
 48. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:230–235.
 49. Gau JT, Yang YX, Chen R, Kao TC. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21:553–559.

Proton pump inhibitors – utilization and safety

Julijana Rašić¹, Dragiša Rašić², Snežana Janićijević Hudomal¹, Vojkan Nestorović³

¹Institute of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

²Internal Clinic, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

³Institute of Physiology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

Proton pump inhibitors (PPI) are used for the treatment of acid peptic conditions including peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease (GERD), erosive and nonerosive esophagitis, Zollinger-Ellison syndrome, *Helicobacter pylori* infection and prophylaxis of stress ulcer. The strong evidence supporting PPI efficacy and a favorable safety profile may have contributed to significant overprescription. The risk of minor adverse effects from PPI is low, approximately 1-3%, with no significant differences noted between the PPI. Long-term PPI use increases the risk of rebound acid hypersecretion, pneumonia and enteric bacterial infections (*Clostridium difficile*-associated diarrhoea), bone fractures, cardiovascular risk with clopidogrel and PPI coprescription. PPIs do not lead to vitamin B₁₂ or iron deficiencies, but they

increase the risk of hypomagnesemia. The majority of existing data come from retrospective cohort and case-control studies. Large prospective, randomized, controlled trials are needed to more firmly establish direct cause and effect relationships between PPI and adverse events. A more rational use of PPIs will have better impact on health care cost and is likely to add to patient safety.

Keywords: proton pump inhibitors, long-term use, adverse effects