

Proton Pompa İnhibitörleri ve Güvenirlikleri

Esin KORKUT¹, Ali ÖZDEN²

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Servisi, Düzce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Proton pompa inhibitörleri (PPI) asid ilişkili bozuklukların tedavisindeki yerini 1980 sonlarından bugüne kadar korumaktadır. PPI'ler asid sekresyonunu paryetal hücrede asid sekresyonunun son basamağını üstlenen H⁺/K⁺ATPaz enzimini inhibe ederek bloke ederler. En potent mide asid sekresyonunu inhibe eden ajanlar olup bugün kullanılan PPI'ler omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazoldür.

ASİD İLİŞKİLİ BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİNDE PPI'LER

PPI'ler tüm asid ilişkili bozuklukların tedavisinde etkindir.

Peptik Ülser Hastalığı: PPI'ler gastroduodenal ülserleri H₂-reseptör antagonistlerine oranla çok daha hızlı iyileştirirler. Duodenal ülser iyileşmesini karşılaştıran bir metaanalizde 4 hafta süresince her sabah verilen 20 mg omeprazol tedavisinin duodenal ülser iyileştirmesinde hem 300 mg ranitidin hem de 800 mg simetidine daha üstün olduğunu göstermiştir (1). PPI'lerin optimal kullanım süreleri akut duodenal ülser için 4 hafta ve gastrik ülser için 8 haftadır.

Helikobakter pilori Eradikasyonu: PPI'lerinin de yer aldığı çeşitli tedavi rejimleri mevcuttur. Tedavi rejimlerinin başarılarını birbiri ile karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte Özden ve ark. gerçekleştirdiği 309 hastayı kapsayan bir çalışmada günümüzde sıklıkla kullanılan üçlü kom-

binasyon tedavi başarısı %71.5 iken bu oran bismuth subsitrat, metronidazol, tetrasiklin kombinasyon tedavisi ile %92.5 olarak oldukça yüksek oranda saptanmıştır (2).

Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİ) ilişkili gastroduodenal ülserlerin tedavisi ve önlenmesi: NSAİ ilişkili gastroduodenal ülserleri iyileştirmede PPI'lerin H₂ reseptör antagonistlerinden çok daha etkin olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (3). PPI'ler NSAİ ilişkili ülser gelişimini önlemede misoprostole oranla daha iyi tolere edilir ancak etkinliği daha düşüktür. Buna karşılık yüksek doz misoprostol alan vakalarda yan etki nedeni ile erken dönemde ilaç kesilmesi başarısızlık kabul edilirse PPI grubu ile başarı oranları benzerdir.

Zollinger – Ellison Sendromu (ZES): ZES'li vakalarda tedavi hedefi, vakaların %50'sinde sağlanabilen gastrinomanın cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bununla birlikte ZES'li tüm vakalar antisekretuvar tedaviye ihtiyaç duyarlar. Tedavi, başlangıçta günde iki doz şeklinde başlanan ve takiben hasta ihtiyacına göre düzenlenen PPI'ler ile sağlanır. Dört yıllık kontrollü bir çalışmada da omeprazolün H₂ reseptör blokerlerine oranla daha başarılı semptom kontrolü sağladığı gösterilmiştir (4).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tedavisi: PPI'ler hem GÖRH semptom kontrolünde hem de özofajiti iyileştirmede oldukça etkindir. Karşılaştırmalı çalışmalar

PPI'lerin H₂ reseptör blokerlere belirgin üstünlüğünü göstermektedir. GÖRH idame tedavisinde de PPI'lerin diğer tedavi rejimlerine belirgin üstünlüğü mevcuttur (5).

PPI'ler GÖRH ilişkili komplikasyonların yönetiminde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. PPI kullanan vakalarda özofagus darlıkları için gereken dilatasyon ihtiyacı H₂ reseptör antagonistlerine göre daha düşük saptanmıştır (6). Barrett metaplazili hastalarda PPI'ler sık olarak kullanılmasına rağmen Barrett'in gerilediğini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Son olarak GÖRH ekstraözofageal semptomlarını (nonkardiyak göğüs ağrısı, idiyopatik ses kısıklığı, kronik larenjit, astım, öksürük) iyileştirmede PPI'ler başarılı şekilde kullanılmaktadır.

PPI'LERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Günümüzde kullanılan PPI'ler benzer yapıda ve benzer etki mekanizmasına sahiptir. Ancak farklı dozlarda kullanımları önerilmektedir (Tablo 1).

PPI'ler farklı pKa, biyoyararlanım, pik plazma seviyesi ve atılım yoluna sahiptir. Bu farklar lansoprazol ve pantoprazolün daha yüksek plazma seviyesine ulaşmasını, rabeprazolün daha hızlı etkisinin başlamasını sağlar. Ancak bu farklılıkların genel olarak klinik yanıtta fark oluşturmadığı kabul edilmektedir.

GÜVENİRLİLİK

PPI'ler güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Ciddi yan etkileri yoktur. Spesifik olmayan yan etkileri arasında bildirilen baş ağrısı, bulantı, diyare, ciltte kızarıklıklar ve kabızlık olmakla birlikte plaseboya eşdeğer yan etkilerdir.

Bununla birlikte toksik hepatitis, akut interstisyel nefrit ve görme bozukluklarına uzun süreli PPI kullanımının neden olduğuna dair nadir vaka bildirimleri mevcuttur (7, 8).

Metabolizmalarındaki farklılıklar spesifik ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. Örneğin PPI'ler mide pH'sını yükseltmeleri nedeni ile ketokanazol, digoksin gibi bazı ilaçların absorpsiyonunu etkilemektedir. Digoksin absorpsiyonunu kolaylaştırırken, ketokanazol absorpsiyonunun bozulmasına yol açmaktadır.

PPI metabolizmasında önemli görev alan P450 enzim sistemi ilaç etkileşimlerinden sorumludur. Omeprazol ve esomeprazol önemli oranda CYP2C19 yolu ile metabolize olur ki bu iki ilacın en fazla ilaç etkileşimine neden olan PPI olmasına neden olur. Rabeprazol CYP3A4 affinitesi mevcuttur. Lansopra-

zol temel olarak CYP3A4 ile metabolize olur ve teofilin ile etkileşimleri bildirilmiştir. Pantoprazol primer olarak CYP2C19 O-demethylation ile metabolize olur; bu nedenledir ki ilaç etkileşimi en düşük oranda olan PPI pantoprazoldür (9).

PPI'ler ve klopidogrel arasındaki etkileşim güncel bir konudur. Proton pompa inhibitörlerinden omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe edebilir. Böylece klopidogrel'in farmakokinetikini değiştirerek olumsuz kardiyak sonuçlara yol açabilir. Pantoprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe etmemektedir (10). Asit azaltıcı tedavi gerektiren hastalar için uygun bir alternatif, H₂ reseptör antagonisti olabilir. PPI gerekli ise, aynı anda klopidogrel alan hastalarda tecihen pantoprazol kullanılmalıdır.

Uzun süreli kullanımda ki güvenilirlikleri omeprazol ile kanıtlanmıştır. Klinik kullanıma ilk giren PPI olan omeprazol 15 yıldan uzun süredir güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak bazı risklerde tanımlanmıştır.

UZUN SÜRE PPI KULLANIMINDA YAN ETKİLER

Pnömoni: Gastrik asid redüksiyonu midede, özellikle de duodenum orjinli gram- negatif basillerin çoğalmasını hızlan-

Tablo 1. PPI'lerin önerilen kullanım dozları

Gastroduodenal ülser tedavisinde

Omeprazol - 20 mg
Lansoprazol - 30 mg
Rabeprazol - 20 mg
Pantoprazol - 40 mg
Esomeprazol - 40 mg
Tümü kahvaltıda önce kullanılır.

NSAI ilişkili ülserlerin önlenmesinde

Yukarıda ki tüm PPI'lar

Erozif veya nonerozif GÖRH tedavisi

Omeprazol - 20 mg/ gün veya 20 mg günde 2 kere
Lansoprazol - 30 mg/ gün veya 30 mg günde 2 kere
Rabeprazol - 20 mg/ gün veya 20 mg günde 2 kere
Pantoprazol - 40 mg/ gün veya 40 mg günde 2 kere
Esomeprazole - 20 mg veya 40 mg/ gün
Tümü kahvaltıda önce uygulanır, gerektiğinde 2. doz akşam yemeğinden önce verilir.

dırmaktadır. Özofageal reflü ve gastrik içeriğin endotrakeal yol boyunca aspirasyonu endobronşial kolonizasyon ve pnömoniye yol açabilir (11). Asid süpresyon tedavisi toplum kökenli pnömoni riskini de arttırabilmektedir (12).

Hipergastrinemi: Kısa süreli (4-8 hafta) PPI tedavilerinin %10'unda orta derecede gastrin artışı görülür. İlaç kesildikten sonra da normale döner.

Omeprazol ve kronik ranitidin uygulanması sonucu ratlarda hipergastrinemi ve gastrik karsinoid tümörlerin geliştiği gösterilmiştir (13). Bununla birlikte omeprazolün 11 yıldan daha uzun süreli kullanımında korpus gastriti ve arjirofil hücre hiperplazisi gözlenmiş ancak displazi veya neoplastik değişime rastlanmamıştır (14). PPI kullananlarda karsinoid tümör riskinin yüksek olmadığı kabul edilmektedir.

Kronik PPI kullanan bazı kişilerde mide fundusunda fundik gland polipleri ve hiperplastik gastrik poliplerin geliştiği bildirilmiştir. Bu poliplerin oluşumunda da hipergastrinemi sorumlu tutulmuştur. Bu poliplerin malignite potansiyelleri yoktur (15). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Hipergastrinemi ile ilişkili klinik önemi olan diğer teorik riskler (kolon kanseri gibi) uzun süreli PPI kullanıcılarında tanımlanmamıştır.

Atrofik gastrit: Uzun süreli PPI kullanıcılarında kronik atrofik gastrit geliştiği gözlenmiştir. Eşlik eden *H. pylori* enfeksiyonu varlığında atrofi gelişme riski artmaktadır. Burada sorunu çözmek için *H. pylori* eradike edilmeli ve uzun süre PPI almayı gerektiren durumlarda eradikasyondan sonra tedaviye devam edilmelidir (16). Bununla birlikte bu hastalarda korpus intestinal metaplazisi nadirdir ve displazi veya neoplazm gözlenmemiştir (14).

Enterik enfeksiyonlar: Gastrik asid enfeksiyonlara karşı koruyucu görev almaktadır. Aklorhidri ve hipoklorhidrinin enterik enfeksiyon riskini (kolera, shigella, salmonella) arttırdığı bilinmektedir. Epidemilerde bu ilaçların kullanılması sakıncalı olup, endemik bölgelere seyahatlerde tedbirli olunmalıdır (15). *Clostridium difficile* ilişkili hastalıkları arttırdığına dair yayınlar vardır (17).

Vitamin B₁₂ malabsorbsiyonu: Omeprazol ile uzun süreli tedavi B₁₂ malabsorbsiyonu ile ilişkilidir (18). Uzun süreli PPI kullanıcılarında periodik vitamin B₁₂ seviyeleri kontrol edilmelidir.

Demir emilimi: Demir emilimi uzun süreli PPI kullanımını ile etkilenmemekle birlikte teorik olarak demir emilimini etkilemesi beklenmektedir (19).

Kalça kırıkları: Uzun süreli PPI kullanıcılarında kemik metabolizması etkilenebilir. Teorik olarak hipoklorhidri kalsiyum absorpsiyonunu azaltabilir ve osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik dansitesinin azalmasına yol açar (20). PPI kullanan hastalarda; çalışmalarda tartışmalı noktalar bulunmasına rağmen, kemik kırığı riskinde alınan doz ve süre ile ilişkili olarak bir artış görüldüğü bildirilmiştir (21). Ancak, bu durum yapılan araştırmalar itibarıyla 50 yaş ve üzeri hastalar (muhtemelen senil/ postmenapozal osteoporozu, hipoklorhidri olan hastalar) için geçerlidir.

Kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonu: Uzun süreli PPI kullanımı ile ilişkili şiddetli reversibl hipomagnesemili vaka takimleri mevcuttur (22).

PPI'lerde tolerans: PPI'ler hipergastrinemiye neden olarak ECL hücre hiperaktivasyonuna yol açmaktadır. Fakat proton pompalarında inhibisyon irreversibl olduğundan ECL'den açığa çıkan histamin inhibisyonu yenememektedir. Bu nedenle de PPI'lerde tolerans görülmemektedir.

PPI'lerde rebound asit sekresyonu: PPI'ların uzun süreli kullanımı ile ECL hücrelerinde hiperplaziye yol açtığından ilaç kesildiğinde rebound asid sekresyonu olabilir. Ancak klinik yansımaları konusunda yeterli çalışma yoktur.

Gebelik: Gebelik döneminde düz kaslarda relaksasyon gastroözofageal reflüyü predispoze etmektedir. Yaşam biçimi modifikasyonu ya da antiasidlere yanıt vermeyen semptomatik vakalarda asid süpresyon tedavi ihtiyacı doğmaktadır. 113 omeprazol tedavisi almış gebe kadınları kapsayan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı, major konjenital doğum anomalileri, spontan abortus, preterm doğum oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23).

KAYNAKLAR

1. Holt S, Howden CW. Omeprazole. Overview and opinion. Dig Dis Sci 1991;36:385-93.
2. Özden A, Seven G. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda farklı tedavi seçenekleriyle son on yılda elde ettiğimiz veriler. 26.UGH, 2009.

3. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. Arch Intern Med 2000 May 22;160(10):1455-61.
4. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. Gastroenterology 1989;97:827-36
5. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995;333:1106-10
6. Swarbrick ET, Gough AL, Foster CS, et al. Prevention of recurrence of oesophageal stricture, a comparison of lansoprazole and high-dose ranitidine. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:431-8.
7. Sánchez Garrido A. Omeprazole-induced acute cholestatic hepatitis. Gastroenterol Hepatol 2007;30:54
8. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol 2007; 64:819-23.
9. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:21-5.
10. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirine: the randomized, double-blind OCLA study. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60.
11. Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1994;120:653-62.
12. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292:1955-1960.
13. Freston, JW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors. Ann Intern Med 1994;121:232.
14. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000;118:661-9.
15. Peptik ülserde tıbbi tedavi. Mikrop ve Mide Hastalıkları. Editör: Özden A. 1. basım Ankara. 2004;165-75.
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996;18;334:1018-22.
17. Akhtar AJ, Shaheen M. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. J Natl Med Assoc 2007;99:500-504.
18. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12) Ann Intern Med 1994;120:211-5.
19. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:83-98.
20. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K(+) -ATPase, on bone resorption in humans. Calcif Tissue Int. 1993;53:21-5.
21. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006;296:2947-53.
22. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006;355:1834-6.
23. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999;150:476-81.



GALEN

Demokratik Yemen Cumhuriyeti'nde bir posta pulunda Galen'in bulunması büyük doktorun yazdıklarının uzun süren etkisini kanıtlar niteliktedir.