

Επιπλοκές των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Αθανασία Στρίκη και Αθανάσιος Ι. Αρχιμανδρίτης

**Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο
Αθήνα**

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor' s or PPI's) συγκαταλέγονται στα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως. Το 1989, έλαβε έγκριση και κυκλοφόρησε ο κύριος εκπρόσωπος της ομάδος, η ομεπραζόλη, με την οποία πλέον καταμετρούμε πάνω από 15 έτη κλινικής εμπειρίας. Σήμερα, διαθέτουμε στη φαρμακευτική μας φαρέτρα έξι δραστικές ουσίες αυτής της κατηγορίας: την ομεπραζόλη, τη λανσοπραζόλη, τη δεξλανσοπραζόλη(δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας) , την ραμπεπραζόλη, την παντοπραζόλη και τέλος την εσομεπραζόλη. Οι PPI's συνδέονται και αναστέλλουν μη αναστρέψιμα το ένζυμο H-K-ATPάση το οποίο βρίσκεται στην κορυφαία μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου και ενέχεται στην τελική φάση της έκκρισης του οξέος. Ως ασθενείς βάσεις, συγκεντρώνονται στα σημεία των τοιχωματικών κυττάρων με το χαμηλότερο PH, όπου χάρις στην καταλυτική δράση του οξέος μετατρέπονται στους ενεργούς μεταβολίτες τους, τα θειοφιλικά σουλφοναμίδια.

Οι PPI's είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί σε όλες τις σχετιζόμενες με οξύ διαταραχές συμπεριλαμβανομένων του πεπτικού έλκους, της εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, της θεραπείας και της πρόληψης του πεπτικού έλκους που οφείλεται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), του συνδρόμου Zollinger-Ellison, της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης καθώς και στη θεραπεία συντήρησης αυτής.^{1,2} Η πολυετής εμπειρία με τα φάρμακα αυτά καθώς και ο τεράστιος αριθμός ασθενών που λαμβάνουν PPI's παγκοσμίως μας δίνει το δικαίωμα να διερευνήσουμε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τη μακροχρόνια χρήση τους.

Υπάρχουν στην βιβλιογραφία μελέτες εξετάζουσες τη σχέση των PPI's και της ανάπτυξης εντερικών λοιμώξεων. Η οξύτητα του στομάχου θεωρείται ότι αποτελεί μη ειδικό αμυντικό μηχανισμό έναντι των μικροβίων. Στις περισσότερες μελέτες διαφαίνεται ότι τα φάρμακα που επιδρούν στην διαμόρφωση της οξύτητας

αυξάνουν της ευαισθησία του οργανισμού έναντι των εντερικών λοιμώξεων.³ Μικρόβια που ενοχοποιούνται είναι η σαλμονέλλα, το καμπυλοβακτηρίδιο και το *C. difficile*. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επιστημονική κοινότητα για τη σχέση των PPI's και της λοίμωξης από *C. difficile*. Τα στοιχεία, δυστυχώς, είναι αντικρουόμενα και η έλλειψη τυχαιοποίησης των μελετών μπορεί να μας οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Με βάση, παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα από case-control (ελεγχόμενες με μάρτυρες) μελέτες τόσο σε νοσοκομειακούς όσο και σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς,⁴⁻⁶ οι οποίες εμφανίζουν πιθανώς αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από *Clostridium difficile* ασθενών υπό PPI's, αναπτύσσεται ανησυχία και ανάγκη για περισσότερες, καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται σπάνια περιστατικά τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης^{7, 8} (λιγότερα από δέκα), υπομαγνησιαιμίας^{9, 10} και έλλειψης βιταμίνης B₁₂¹¹ τα οποία συσχετίστηκαν με τη λήψη PPI's.

Τα οστεοπορωτικά κατάγματα, κυρίως του ισχίου, είναι μια ακόμα επιπλοκή που έχει συνδεθεί με τη μακράς διάρκειας χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων αν και τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα, αδυνατώντας να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα. Το όξινο περιβάλλον του στομάχου δρα ευεργετικά στη διάλυση αλάτων ασβεστίου και ειδικά του δικαρβονικού και ορισμένες μελέτες διερεύνησαν την υπόθεση της διαταραγμένης απορρόφησης Ca λόγω της προκαλούμενης από τους PPI's αύξησης του pH. Σε εργασία του 1986, παρουσιάζει ενδιαφέρον η υπόθεση της μείωσης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, και κατ' επέκταση της άρτιας αναδόμησης του οστού, μέσω της ανασταλτικής δράσης που φάνηκε να ασκούν in vitro οι PPI's στις αντλίες πρωτονίων των οστεοκλαστών.^{12, 13} Ουσιαστικά έχουν διεξαχθεί τρεις μεγάλες μελέτες¹⁴⁻¹⁶ ελεγχόμενες με μάρτυρες (case-control studies), δύο από τις οποίες έδειξαν συσχέτιση των PPI's και των καταγμάτων, ενώ η τρίτη εμφάνισε συσχέτιση μόνο μετά από επτά έτη συνεχούς χρήσης. Ορισμένα στοιχεία αυτών των μελετών υποστηρίζουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης, ενώ άλλα μας απομακρύνουν από αυτό το ενδεχόμενο. Στην πρώτη των Vestergaard και συν.¹⁶ συμπεριλήφθηκαν 124.655 ασθενείς και στην πολυπαραγοντική ανάλυση που χρησιμοποίησαν βρέθηκε ότι η χρήση PPI's τον τελευταίο χρόνο συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για κατάγματα (OR=1.18), και συγκεκριμένα για κατάγματα του ισχίου (OR=1.45) και της σπονδυλικής στήλης (OR=1.60). Στη μελέτη των Yang και συν.¹⁵ με 2722 ασθενείς υπό PPI's και κάταγμα του ισχίου φάνηκε μέσα από την πολυπαραγοντική

ανάλυση συσχέτιση με $OR=1.44$. Η διάρκεια λήψης και η δοσολογία συσχετίστηκαν ισχυρά με κίνδυνο για κάταγμα. Τέλος, στην πιο πρόσφατη μελέτη των Targownik και συν.¹⁷, η οποία ήταν αναδρομική και συμπεριέλαβε 15.792 ασθενείς δεν βρέθηκε συσχέτιση παρά μόνο μετά από επτά έτη συνεχούς χρήσης των PPI's. Ορισμένα στοιχεία από τις μελέτες αυτές στηρίζουν την αιτιολογική συσχέτιση, ενώ άλλα μας απομακρύνουν. Ακόμα και αν υπάρχει όμως, φαίνεται ότι θα είναι σχετικά μικρής σπουδαιότητας.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν μελέτες αναφερόμενες σε πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των PPI's με την κλοπιδογρέλη, προκαλώντας προβληματισμό και συζήτηση στην ιατρική κοινότητα.

Οι PPI's χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως σε ασθενείς που λαμβάνουν επί μακρό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες η αλληλεπίδραση των PPI's και της κλοπιδογρέλης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της δεύτερης με δυσμενείς επιπτώσεις, όπως αύξηση της πιθανότητας θρόμβωσης των στεφανιαίων προθέσεων, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιαγγειακού θανάτου. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν είναι ξεκάθαρο ακόμα αν περιλαμβάνει όλους τους PPI's και σε ποιο βαθμό τον καθένα από αυτούς. Οι δραστικές ουσίες της κατηγορίας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά στην pK_a (αρνητικός λογάριθμος σταθεράς διάστασης), στην βιοδιαθεσιμότητα, στην μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και τέλος στην οδό απέκκρισης και μεταβολισμού¹⁷ τους.

Υπενθυμίζεται ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μεταβολίζονται μέσω του ενζυμικού συστήματος P450 του ηπατικού κυτοχρώματος, με τα ισοένζυμα CYP2C19, CYP3A4 και CYP1A να έχουν ουσιαστική συμμετοχή. Τα ένζυμα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό και άλλων ουσιών και φαρμάκων, όπως της βαρφαρίνης, της διαζεπάμης, της κλοπιδογρέλης, της θεοφυλλίνης και της φαινυντοΐνης. Η κοινή αυτή οδός μεταβολισμού πιθανόν να οδηγεί σε μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, μεταβάλλοντας την φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους.

Η κλοπιδογρέλη ειδικότερα αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω σχηματισμού δισουλφιδικού δεσμού με τον υποδοχέα του ADP (προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων) P2Y₁₂. Αποκτά τις ευεργετικές της ιδιότητες,

αφού πρώτα μεταβολιστεί στο ήπαρ διαμέσου του κυτοχρώματος P-450, με τα ισοένζυμα CYP2C19 και CYP3A4 να έχουν και εδώ καθοριστική δράση. Σε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη των Gilard και συν.¹⁸ έλαβαν μέρος 124 ασθενείς με στεφανιαία πρόθεση που βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ομεπραζόλη ή εικονικό φάρμακο και μετρήθηκε στο εργαστήριο μια φωσφοπρωτεΐνη (VASP-vasodilator-stimulated phosphoprotein), ενδεικτική της δράσης της κλοπιδογρέλης στα αιμοπετάλια. Το αποτέλεσμα της μελέτης υποστηρίζει ότι η ομεπραζόλη μείωσε σημαντικά την ανασταλτική δράση της κλοπιδογρέλης στα αιμοπετάλια. Βέβαια η κλινική επίπτωση του εργαστηριακού αυτού ευρήματος δεν απαντήθηκε στην μελέτη. Σε μελέτη των Siller-Matula και συν.¹⁹, αξιολογώντας τα επίπεδα της ίδιας φωσφοπρωτεΐνης, της VASP, σε 300 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία επέμβαση και ελάμβαναν διπλή αγωγή με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη, σε αντίθεση με τη μελέτη των Gilard και συν. φάνηκε ότι η παντοπραζόλη και η εσομεπραζόλη δεν σχετίζονται με μειωμένη απάντηση στην κλοπιδογρέλη *in vitro*. Το αποτέλεσμα της μελέτης των Siller-Matula και συν. οδηγεί στην υπόθεση, ότι η αρνητική- αλληλεπίδραση της ομεπραζόλης και της κλοπιδογρέλης στην μελέτη των Gilard και συν. οφειλόταν στις ιδιαίτερες ιδιότητες της ομεπραζόλης και όχι στους PPI's εν γένει. Προς αυτή την κατεύθυνση συνηγορεί και μελέτη των Small και συν.²⁰, οι οποίοι έδειξαν ότι συγχορήγηση λανσοπραζόλης και κλοπιδογρέλης δεν διατάραξε την φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δεύτερης. Το 2009 δημοσιεύτηκαν δύο γαλλικές μελέτες,^{21, 22} τα αποτελέσματα των οποίων προσδιόριζαν τον γενετικό πολυμορφισμό του CYP2C19*2 ως σημαντικό καθοριστικό παράγοντα στην πρόγνωση των ασθενών που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εάν τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν, τότε είναι πιθανό ότι τα άτομα που φέρουν συγκεκριμένο πολυμορφισμό των αλληλίων, να εμφανίζουν γενετικά καθορισμένη «αντίσταση» στην κλοπιδογρέλη ή να είναι πιο ευάλωτα στην εκδήλωση αλληλεπίδρασης.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που διαθέτουμε σήμερα δεν είναι επαρκή σε καμία περίπτωση για να αμφισβητήσουμε τη χρήση των PPI's στην καθημερινή μας πρακτική, ωστόσο πρέπει να οδηγηθούμε σε μια πιο λελογισμένη χρήση αυτών και συνταγογράφηση τους μόνο επί συγκεκριμένων ενδείξεων.

1. Targownik LE, Metge C, Roos L, Leung S. The prevalence of and the clinical and demographic characteristics associated with high-intensity proton pump inhibitor use. *Am J Gastroenterol* 2007;102:942-50.
2. Archimandritis AJ, Nikolopoulou V, Kouklakis G, et al. Effects of rabeprazole on early symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease: the Hellenic Rabeprazole Study Group surveillance study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:603-10.
3. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56; quiz 57.
4. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-8.
5. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-95.
6. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2359-63.
7. Casacci M, Lebas D, Decamps F, Fourrier F, Delaporte E. Toxic epidermal necrolysis due to omeprazole. *Eur J Dermatol* 2006;16:699-700.
8. Cox NH. Acute disseminated epidermal necrosis due to omeprazole. *Lancet* 1992;340:857.
9. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.
10. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors--a review. *Neth J Med* 2009;67:169-72.
11. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1110-21.
12. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986;38:123-5.
13. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21-5.
14. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
16. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
17. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998;129:1027-30.
18. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, 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;51:256-60.

19. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148 e1-5.
20. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-84.
21. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
22. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.