Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije

Canjuga, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:811186

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Canjuga

Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Korištene kratice

ADMA – asimetrični dimetilarginin

ATP – adenozin trifosfat

CYP – citokrom P450

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ECL – enterokromafina stanica (*enterochromaffin-like cell*)

FAP – familijarna adenomatozna polipoza

FDA – Agencija za hranu i lijekove (F*ood and drug administration*)

HCl – klorovodična kiselina

IM – infarkt miokarda

IPP – inhibitori protonske pumpe

NO – dušikov monoksid

NSAR – nesteroidni antireumatici

OTC – bezreceptni lijekovi (*over-the-counter*)

RNK – ribonukleinska kiselina

SIBO – sindrom prekomjernog prerastanja tankog crijeva bakterijama (*small intestinal bacterial overgrowth)*

ZOS – Zollinger-Ellisonov sindrom

Sadržaj

1. UVOD 1
2. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA IPP-a 2
3. DEFINICIJA AKLORHIDRIJE I HIPOKLORHIDRIJE 6
4. RIZICI HIPOKLORHIDRIJE U BOLESNIKA LIJEČENIH INHIBITORIMA PROTONSKE PUMPE 7
4.1 UČINAK NA METABOLIZAM VITAMINA I MINERALA 7
4.1.1 UČINAK NA METABOLIZAM ŽELJEZA 7
4.1.2 UČINAK NA METABOLIZAM MAGNEZIJA 8
4.1.3 UČINAK NA METABOLIZAM KALCIJA 9
4.1.4 UČINAK NA METABOLIZAM VITAMINA B12 10
4.2 POJAVNOST INFEKCIJA 11
4.2.1 POJAVNOST ENTERALNE INFEKCIJE 12
4.2.2 POJAVNOST PNEUMONIJA 13
4.3 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA SLUZNICU ŽELUCA I RIZIK NASTANKA KARCINOMA 13
4.3.1 HIPERGASTRINEMIJA 13
4.3.2 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA NASTANAK POLIPA ŽELUCA 16
4.4 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA NASTANAK BOLESTI BUBREGA, SRCA I DEMENCIJU 17
5. ZAKLJUČAK 20
Zahvale 21
Literatura 22
Životopis 25

Popis slika, grafikona i tablica

Slika 1. Parijetalna stanica – djelovanje protonske pumpe (5) 2
Slika 2. Usporedba želučanih pH vrijednosti na terapiji različitim IPP-ima (5) 4
Slika 3. Utjecaj hipoklorhidrije na resorpciju kosti (5) 9
Slika 4. Utjecaj hipergastrinemije na parijetalne i ECL-stanice (5) 14
Slika 5. Endoskopski prikaz žlijezdanih polipa fundusa želuca (5) 17
Slika 6. Utjecaj IPP-a na asimetrični dimetilarginin (5) 18

Grafikon 1. Usporedba koncentracije magnezija u krvi u pacijenata s terapijom IPP-ima i bez terapije IPP-ima (5) 8
Grafikon 2. Prevalencija SIBO-a ovisno o trajanju terapije IPP-ima (5) 11
Grafikon 3. Sinergističko djelovanje IPP-a i *H.pylori* (5) 16

Tablica 1. Farmakokinetika inhibitora protonske pumpe (6) 3
Tablica 2. Povezanost rizika prijeloma kuka i dugotrajne terapije IPP-ima (5) 9

SAŽETAK

Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije

Iva Canjuga

Inhibitori protonske pumpe (IPP) trenutno su najdjelotvorniji lijekovi u regulaciji lučenja želučane kiseline. Postali su terapija izbora u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti, peptičkih ulkusa, Zollinger-Ellisonova sindroma (ZOS), funkcionalne dispepsije, lezija uzrokovanih nesteroidnim antireumaticima (NSAR), eradikacije *Helicobacter pylori* i ostalih hipersekretornih stanja. Na tržištu se nalazi pet lijekova iz ove skupine: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol i rabeprazol za oralnu i pantoprazol za oralnu i intravensku upotrebu. Glavni mehanizam njihova djelovanja je inhibicija protonske pumpe parijetalnih stanica želuca i smanjenje stvaranja želučane kiseline. Visoka učinkovitost, jednostavna primjena, prihvatljiva cijena i rijetke nuspojave dovele su do pretjeranog propisivanja IPP-a u bolničkih i ambulantnih pacijenata. Zbog toga dolazi do povećane izloženosti pacijenata potencijalnim rizicima. Dugotrajna terapija IPP-ima uzrokuje hipoklorhidriju, hipergastrinemiju i proliferaciju parijetalnih stanica. Potencijanlo nepovoljno djelovanje može se odraziti na metabolizam vitamina B12, željeza i magnezija, regulaciju kalcija i nastanak osteoporotičnih fraktura, pojavnost enteralnih infekcija, posebice *Clostridium difficile* kolitisa i izvanbolničke pneumonije, promjenu sluznice želuca stvaranjem benignih polipa ili malignih promjena, nastanak demencije i pogoršanje bolesti srca i bubrega. Racionalnom primjenom IPP-a, kontrolom i evaluacijom stanja pacijenata te njihovom edukacijom moguće je smanjiti pojavnost rizika i stanja do kojih dovodi neprimjereno liječenje.

Ključne riječi: inhibitori protonske pumpe, hipoklorhidrija, rizici

SUMMARY

The potential risk of pharmacologically induced hypochlorhydria

Iva Canjuga

Proton pump inhibitors (PPI) are currently the most effective drugs regulating hydrochloric acid secretion. They have become the therapy of choice for a range of upper gastrointestinal tract disorders, including gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, Zollinger-Ellison syndrome (ZOS), functional dyspepsia, lesions caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Helicobacter pylori eradication therapy and other hypersecretory conditions. There are five PPIs approved for use. While omeprazole, esomeprazole, lansoprazole and rabeprazole are available as oral formulations, pantoprazole is intended for oral and intravenous use. Their main mechanism of action is inhibition of parietal cells' proton pump and suppression of hydrochloric acid secretion. Great effectiveness, simple use, acceptable costs and rare adverse effects have led to overutilization in hospital and ambulatory care. It increases the risk of some side effects. The long-term use of PPIs causes hypochlorhydria, hypergastrinemia and parietal cell proliferation. It may affect the metabolism of vitamin B12, iron and magnesium, absorption of calcium, increased risk of osteoporotic bone fracture, enteric infections including Clostridium difficile-associated diarrhea, community-acquired pneumonia, the transformation of the gastric mucous membrane, deterioration of dementia, heart and kidney disease. Reasonable approach to clinical indications and patients' education can minimize the potential for adverseevents.

Keywords: proton pumpinhibitors, hypochlorhydria, risk

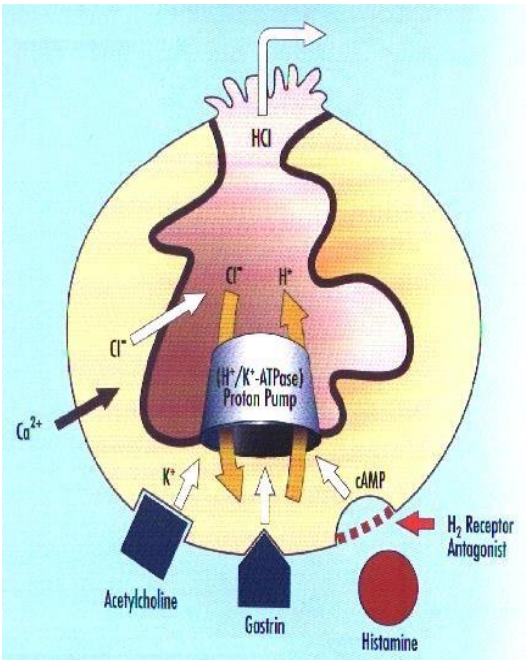
1. UVOD

Inhibitore protonske pumpe (IPP) ubrajamo među najčešće propisivane lijekove današnjice (1). Od pojave prvog predstavnika ove skupine, omeprazola, prošlo je 29 godina. Danas su u RH dostupna još četiri lijeka: esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol i pantoprazol. Djelovanje IPP-a usmjereno je na regulaciju lučenja želučane kiseline. U tome su neusporedivo uspješniji od svojih prethodnika, antagonista histaminskih H_2 receptora. Kao što im i samo ime govori, IPP-i potiskuju rad protonske pumpe ili H+/K+ ATPaze koja sudjeluje u posljednjem koraku izlučivanja želučane kiseline. Za razliku od IPP-a, antagonisti H_2 receptora sprječavaju jedan od inicijalnih koraka u stvaranju kiseline te tako imaju slabiji ukupni učinak (2).

Upravo je poremećaj lučenja želučane kiseline prisutan u bolestima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Pritom je važno spomenuti najčešća stanja koja nastaju zbog poremećaja u regulaciji stvaranja i izlučivanja želučane kiseline, a to su: gastroezofagealna refluksna bolest, funkcionalna dispepsija, duodenalni i želučani ulkusi, lezije uzrokovane uzimanjem NSARa, Zollinger-Ellisonov sindrom (ZOS) i neulkusna dispepsija (3). Visoka prevalencija navedenih stanja te djelotvornost, dobra podnošljivost i prihvatljiva cijena liječenja IPP-ima razlozi su zbog kojih se potrošnja tih lijekova višestruko povećala. Nažalost, propisuju se prečesto, čak i onda kada ne postoji jasna indikacija, a primjena lijeka na predugo razdoblje i u prevelikim ukupnim količinama potencijalno može utjecati na zdravlje pacijenta i povećati omjer štete i koristi (4).

2. FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA IPP-a

IPP-i dijele zajedničku strukturu supstituiranog benzimidazola koji se kovalentno veže na enzim H+/K+ ATPazu parijetalnih stanica želučane sluznice. Enzim se nalazi na apikalnoj strani okrenutoj lumenu želuca. Neovisno o podražaju koji potiče stvaranje želučane kiseline i bazalnom djelovanju, protonska je pumpa ta koja je odgovorna za izlučivanje H+ iona u zamjenu za K+ ione koji cirkuliraju nazad u lumen zajedno s ionima klora, tvoreći tako u lumenu klorovodičnu kiselinu (HCl). Jednom vezani IPP blokirat će gore opisanu funkciju ATPaze. Duljina djelovanja ovisi o tipu cisteina na koji se veže pojedini IPP. Uz cistein 813 na koji se vežu svi IPP-i, pantoprazol veže cistein 822, omeprazol veže cistein 892, a lansoprazol i rabeprazol vežu cisteine 892 i 321. Oporavak ATPaze inhibirane lansoprazolom i omeprazolom brži je od očekivanog s poluvremenom oporavka od 13 do 27 sati. Pantoprazol djeluje dulje s poluvremenom oporavka od 46 sati što je približno očekivanom u slučaju potpune *de novo* sinteze enzima na parijetalnim stanicama (2).



Slika 1. Parijetalna stanica – djelovanje protonske pumpe.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

Za peroralnu primjenu IPP-i nalaze se u inaktivnom obliku predlijeka koji je acidorezistentan, produljenog vremena otpuštanja i inkapsuliran. Nakon doticaja s alkalnim medijem tankog crijeva, predlijek se nakuplja u parijetalnim stanicama i prelazi u aktivan oblik vezan na ATPazu (6). Unatoč potrebi za korištenjem predlijeka i izloženosti metabolizmu prvog prolaza, peroralni pripravci imaju relativno visoku bioraspoloživost. Za omeprazol i esomeprazol ona raste tijekom pet dana terapije, varijabilna je i često nepredvidiva. Ova je pojava objašnjena sporijom inhibicijom stvaranja HCl, sukladno tome i sporijim povišenjem pH želuca i smanjenjem metabolizma lijeka (2). Inhibicija stvaranja želučane kiseline je, iako spora, progresivna te nakon duge primjene može dovesti do terapijski izazvane hipoklorhidrije (4). Peroralni pripravci lansoprazola, pantopraola i rabeprazola ne pokazuju tendenciju porasta bioraspoloživosti nakon pet dana. Jednaka je od prvog dana liječenja što nam omogućuje bolju kontrolu i predvidljivost djelovanja. Ova skupina pokazuje proporcionalnu farmakokinetiku za razliku od omeprazola i esomeprazola čije su doze često udvostručene nakon nekoliko dana terapije zbog svoje neproporcionalne farmakokinetike. Bioraspoloživost IPP-a regulirana je multifaktorijalno i još uvijek je nemoguće sa stopostotnom točnosti istaknuti što sve utječe na nju kod pojedinog lijeka. U tablici 1 nalaze se osnove farmakokinetike pojedinih IPP-a.

Tablica 1. Farmakokinetika inhibitora protonske pumpe.

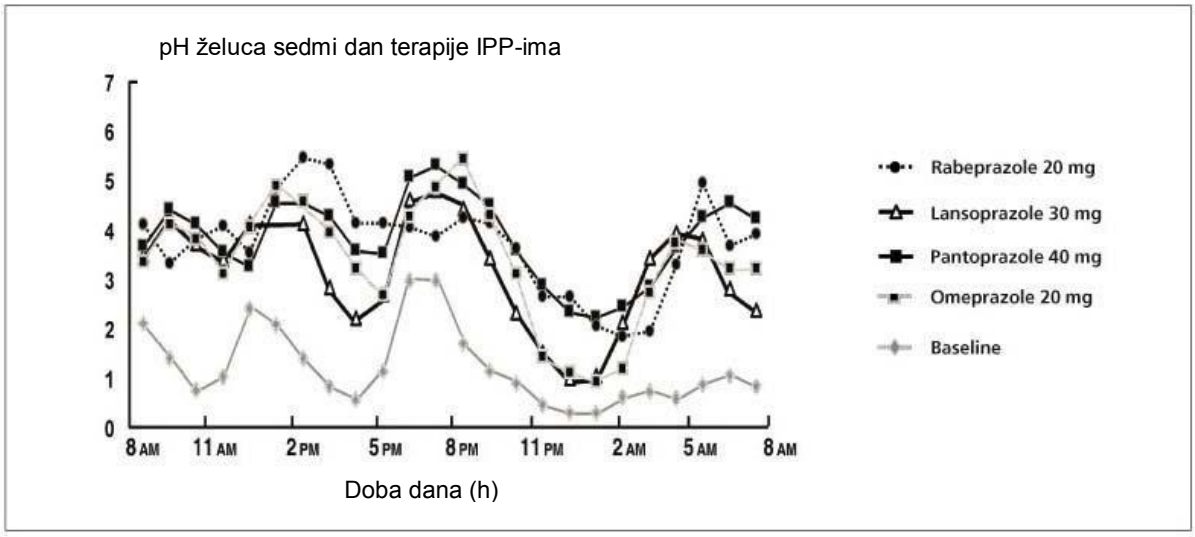
Preuređeno prema McQuaid (2009) (6).

LIJEK	BIORASPOLOŽIVOST (%)	$T_{1/2}$ (sati)	T_{max} (sati)
Omeprazol	40 – 65	0.5 – 1.5	1 – 3.5
Esomeprazol	> 80	1.2 – 1.5	1.6
Lansoprazol	> 80	1.5	1.7
Pantoprazol	77	1.0 – 1.9	2.5 – 4.0
Rabeprazol	52	1.0 – 2.0	2.0 – 5.0

Smanjenjem koncentracije želučane kiseline inhibitori protonske pumpe djeluju na apsorpciju drugih lijekova. Povišenje pH povećava apsorpciju digoksina, nifedipina, aspirina, midazolama i metadona. Važnije djelovanje povišenog pH je smanjenje apsorpcije slabih baza poput ketokonazola, itrakonazola i cefpodoksima koje dovodi do smanjenja učinka propisanih doza.

Metabolizam IPP-a reguliran je sustavom citokrom P450 monooksigenaza u različitom omjeru djelovanja CYP2C19 i CYP3A4. Omeprazol i esomeprazol većinom inhibiraju CYP2C19, stoga ulaze u interakcije s diazepamom, fentoinom i R-izomerima varfarina te dovode do smanjene pretvorbe klopidogrela u njegov aktivni metabolit. Metaboliti IPP-a eliminirani su iz organizma putem urina i fecesa (2).

Kratak poluvijek eliminacije ne utječe na duljinu djelovanja lijeka zbog već spomenute kovalentne veze IPP-a i ATPaze, glavnog mehanizma djelovanja lijeka (4). Inhibirane mogu biti samo aktivne protonske pumpe, otprilike 80 % njihova ukupnog broja prvog dana terapije nakon podražaja, npr. hranom. Idućeg dana može biti inhibirano 20 % preostalih pumpi uz dio novonastalih pumpi. Ovaj se proces ponavlja do kad se ne postigne ravnotežno stanje u kojem je broj novonastalih ATPaza jednak broju novoinhibiranih. Sukladno tome, povećava se postotak dana u kojem je pH želuca viši od 4 (2).



Slika 2. Usporedba želučanih pH-vrijednosti na terapiji različitim IPP-ima.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

Da bi djelovanje IPP-a bilo potpuno, važno je pravovremeno uzimanje terapije. Preporuka je uzimati lijek 30 do 60 minuta prije doručka ili prvog obroka u danu kad je najveći broj protonskih pumpi aktiviran. Ukoliko je potrebno, moguće je dodati još jednu dozu lijeka prije večere (6).

Tolerancija se ne razvija tijekom terapije IPP-ima za razliku od terapije antagonistima H_2 receptora čija se doza mora povećati nakon tri do pet dana da bi imali isti učinak (7).

3. DEFINICIJA AKLORHIDRIJE I HIPOKLORHIDRIJE

Reguliran i održavan aciditet želuca omogućuje uspješnu razgradnju hrane aktivacijom probavnih enzima poput pepsinogena, apsorpciju hranjivih tvari i uklanjanje “loših” bakterija i ostalih patogena želuca spječavajući razvoj infekcija. Normalan pH želuca manji je od 3. Izmjereni pH veći od 5 označava potpuni manjak želučane kiseline ili aklorhidriju. Ukoliko pH-vrijednost varira između 3 i 5, govorimo o hipoklorhidriji. Osobe starije od 65 godina imaju veću predispoziciju razvoja hipoklorhidrije pa čak i aklorhidrije. Neovisno o etiologiji, kronični gastritis najčešći je uzrok atrofije sluznice želuca. Starenjem dolazi do atrofije želučane sluznice često uzrokovane infekcijom *Helicobacter pylori (H.pylori)*. Autoimunosni gastritis upalna je bolest često udružena s drugim autoimunosnim bolestima i čini oko 10 % svih kroničnih gastritisa. Neki od važnijih uzroka hipoklorhidrije su stres, infekcija *H.pylori*, manjak cinka te anamneza kirurških zahvata želuca (3).

4. RIZICI HIPOKLORHIDRIJE U BOLESNIKA LIJEČENIH INHIBITORIMA PROTONSKE PUMPE

Unatoč dobroj podnošljivosti, i u ovoj skupini lijekova postoji određen broj deklariranih neželjenih štetnih učinaka. Od onih češćih navedeni su glavobolja, mučnina, dijarejalni sindrom, bol u trbuhu, slabost i vrtoglavica s učestalošću od 4 %. U oko 1.5 % slučajeva pojavljivanjem ovih simptoma prekinuta je terapija IPP-ima. Nešto rjeđe zabilježeni su osip, svrbež, flatulencija, konstipacija i depresija, dok u izrazito rijetkim slučajevima dolazi do razvoja eritema multiforme i pankreatitisa (5).

Hipoklorhidriju, koja je posebice česta u osoba starijih od 65 godina koje dulje od 12 mjeseci u kontinuitetu uzimaju IPP-e, povezuje se s promjenama u metabolizmu vitamina i minerala, pojavnošću infekcija, promjenama na želučanoj sluznici i riziku nastanka karcinoma. Uočeno je negativno djelovanje na funkciju bubrega i srca te razvoj demencije.

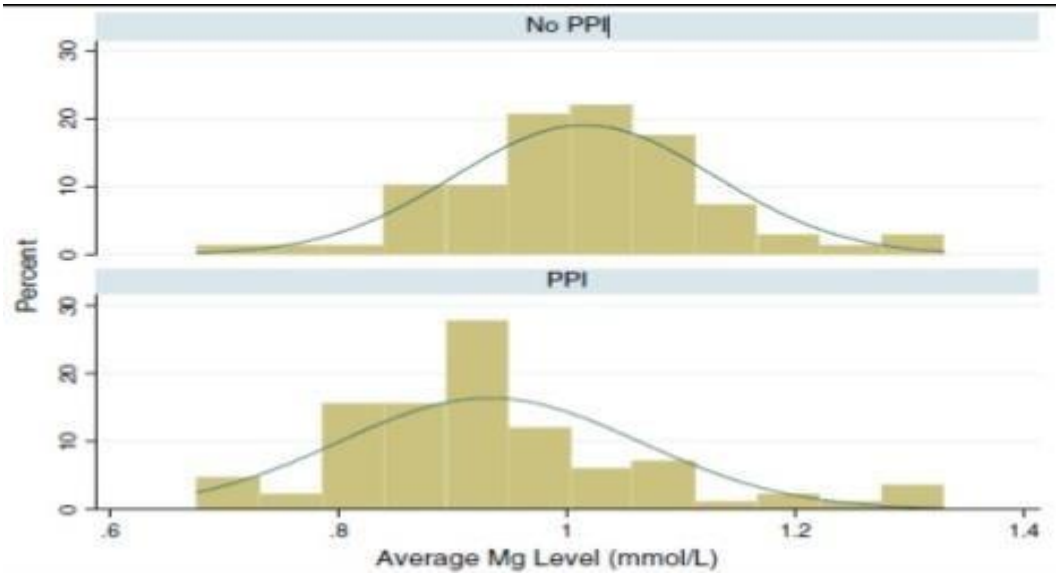
4.1 UČINAK NA METABOLIZAM VITAMINA I MINERALA

4.1.1 UČINAK NA METABOLIZAM ŽELJEZA

Željezo se u hrani nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku. Za resorpciju trovalentnog, feri-oblika, potrebna je želučana kiselina. U bolesnika s anamnezom vagotomije, resekcije želuca ili atrofičnog gastritisa ponekad postoji sideropenična anemija. Aklorhidrija ili hipoklorhidrija izazvana dugoročnom primjenom IPP-a mogle bi zbog smanjene koncentracije HCl dovesti do sličnih simptoma. Provedena istraživanja pokazala su oprečne rezultate. Stewart i suradnici (8) pratili su 109 pacijenata sa ZOS-om koji su bili liječeni IPP-ima oko 10 godina. Koncentracija Fe^{3+} u serumu nije bila snižena. Sarzynski i suradnici (9) proveli su retrospektivno kohortno istraživanje koje je uključivalo 98 pacijenata na terapiji IPP-ima u trajanju od jedne godine. Njihovi rezultati pokazali su niže koncentracije krvnih parametara od kojih je hemoglobin bio snižen za 1.9 g/L. Bilo kako, jasnih preporuka vezanih za redovitu kontrolu razine željeza u bolesnika na dugotrajnoj terapiji IPP-ima nema.

4.1.2 UČINAK NA METABOLIZAM MAGNEZIJA

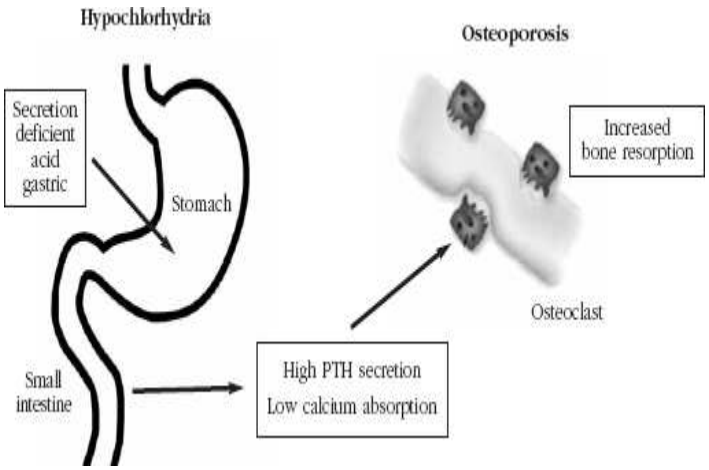
Magnezij je unutarstanični kation važan za mnoge stanične funkcije, sintezu proteina, enzimske reakcije i ostale reakcije u kojima je neizostavan ATP. Većina se nalazi u kostima, a samo manji dio u krvi. Simptomi hipomagnezemije jako variraju, a smatra se da i mali deficit magnezija povećava rizik kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta djelujući na lijevu klijetku i disfunkciju endotela (10). Dosadašnja istraživanja prikazala su 30-ak slučajeva povezanosti hipomagnezemije i terapije IPP-ima dulje od pet godina (1). U većine pacijenata zapaženi su istovremeno znakovi hipokalemije i hipokalcemije, od teške ataksije i parestezija do konfuznih stanja i GI simptoma. Smanjenje bubrežne funkcije i malapsorpcija nisu bili uočeni u navedenim istraživanjima kao potencijalni konkomitantni uzroci hipomagnezemije. Prema preporukama Agencije za hranu i lijekove iz 2011. godine, potrebno je pratiti razinu magnezija u bolesnika na terapiji IPP-ima, osobito ako isti uzimaju dodatne lijekove, npr. diuretike, aminoglikozide ili citostatike, koji bi mogli potencirati smanjenje koncentracije magnezija. Također, poseban oprez nužan je u bolesnika s anamnezom srčanih aritmija i onih na terapiji antiaritmicima.



Grafikon 1. Usporedba koncentracije magnezija u krvi u pacijenata s terapijom IPP-ima i bez terapije IPP-ima.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

4.1.3 UČINAK NA METABOLIZAM KALCIJA

Za apsorpciju kalcija izuzetno je važna regulacija koncentracije želučane kiseline. Osim djelovanja IPP-a na tanko crijevo i spomenutu apsorpciju, protonske pumpe koje mogu biti inhibirane nalaze se i na osteoklastima. Potencijalno izravno djelovanje IPP-a na funkciju osteoklasta dovodi do poremećene resorpcije kalcija iz kostiju (1).



Slika 3. Utjecaj hipoklorhidrije na resorpciju kosti.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

Yang i suradnici (1) proučavali su povezanost prijeloma kuka i dugotrajne terapije IPP-a. Rezultati su pokazali da je učestalost prijeloma veća u muškaraca nego u žena, posebice onih starijih od 50 godina, proporcionalno trajanju terapije i dozi lijeka.

Tablica 2. Povezanost rizika prijeloma kuka i dugotrajne terapije IPP-ima.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

	1	2	3	4
OR (95% CI)*				
Crude	1.43 (1.35-1.52)	1.84 (1.67-2.01)	2.10 (1.91-2.35)	2.17 (1.93-2.45)
Adjusted†	1.22 (1.15-1.30)	1.41 (1.28-1.56)	1.54 (1.37-1.73)	1.59 (1.39-1.80)

Targownik i suradnici (11) u svojem retrospektivnom kohortnom istraživanju povezali su rizik osteoporotičnih prijeloma kuka i duljinu kontinuirane terapije IPP-ima. U slučaju trajanja terapije kraće od šest godina nije utvrđena jaka povezanost. Nakon sedam godina terapije rizik raste i potvrđena je povezanost povećanja rizika i hipoklorhidrije. Unatoč brojnim istraživanjima koja podupiru ovu povezanost, nije definirano koji je mehanizam dominantan u nastanku osteoporoze. Smatra se da najveću ulogu ima poremećena apsorpcija kalcija u tankom crijevu uz posljedičnu aktivaciju paratireoidnih žlijezdi i sekundarni hiperparatireoidizam koji dovodi do pojačane resorpcije kosti. FDA izdala je 2011. godine upozorenje o postojanju povećanog rizika nastanka fraktura kostiju, posebice u bolesnika koji su dulji vremenski period na terapiji IPP-ima. Naknadno je ovo upozorenje prošireno i obuhvatilo je bezreceptne lijekove, tzv. OTC (*over-the-counter)* pripravke uz preporuku njihova maksimalnog korištenja do tri jednogodišnja ciklusa, s trajanjem jednog ciklusa najdulje dva tjedna (10,12). Poželjno je starijim pacijentima pod rizikom, kojima je nužna terapija IPP-ima, savjetovati dijetu ili dodatke prehrani koji sadrže kalcij i vitamin D.

4.1.4 UČINAK NA METABOLIZAM VITAMINA B12

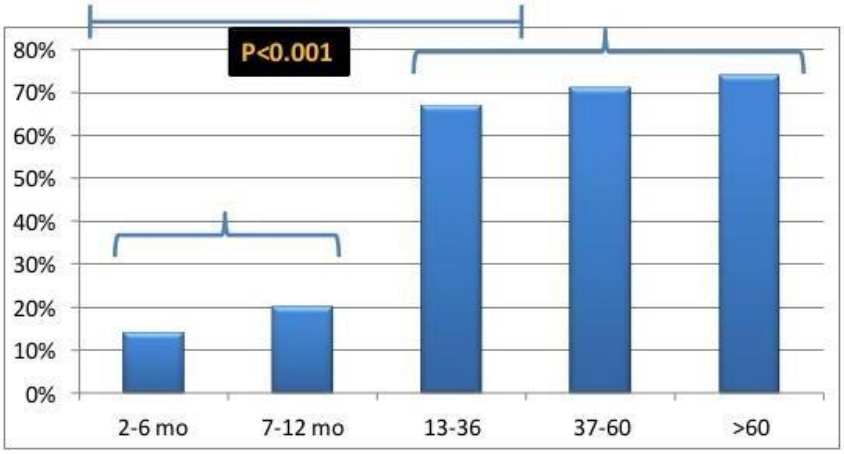
Cijanokobalamin ili vitamin B12 topljiv je u vodi. Sudjeluje u različitim metaboličkim i sintetskim putevima u organizmu. Manjak toga vitamina dovodi do neuroloških poremećaja i megaloblastične anemije. Zalihe u organizmu osigurane su uravnoteženom prehranom. Za apsorpciju viramina B12 potrebna je dovoljna količina želučane kiseline koja aktivira inaktivni pepsinogen u pepsin. Pepsin cijepa veze između proteina iz hrane i vitamina B12 osiguravajući tako nesmetano vezanje za unutarnji faktor koji proizvode parijetalne stanice i apsorpciju u terminalnom ileumu (3).

Den Elzen (13) proveo je presječno istraživanje u kojem je sudjelovalo 125 pacijenata starijih od 65 godina na terapiji IPP-ima duljoj od tri godine. Nakon obrade podataka po dobi, spolu, *H. pylori* statusu i koncentraciji C-reaktivnog proteina u serumu, nije utvrđena značajna povezanost terapije IPP-ima i smanjenih koncentracija vitamina B12. Rutinske provjere cijanokobalamina u serumu nisu potrebne u općoj populaciji za vrijeme dugotrajne terapije IPP-ima.

Hipoklorhidrija uzrokovana dugotrajnom primjenom IPP-a može utjecati na smanjenu apsorpciju cijanokobalamina u starijih pacijenata. Njihova želučana sluznica najvjerojatnije pokazuje određeni stupanj atrofičnog gastritisa koji potencira negativno djelovanje IPP-a (14). Utvrđena je povezanost smanjene koncentracije vitamina B12 u krvi pacijenata s gastrinomom liječenih IPP-ima dulje od 12 mjeseci (14).

4.2 POJAVNOST INFEKCIJA

Sindrom prekomjernog prerastanja tankog crijeva bakterijama (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO) predstavlja skupinu simptoma uzrokovanih prerastanjem tankog crijeva bakterijama posljedično smanjenoj koncentraciji želučane kiseline. Neki od najčešćih simptoma su dijarea, mučnina i povraćanje, depresija, nadutost, umor, gubitak na težini i malnutricija. Hipoklorhidrija kao posljedica terapije IPP-ima povezuje se s navedenim stanjem. Izraženost i učestalost simptoma ovise o duljini trajanja terapije, s prevalencijom od 75 % uz trajanje dulje od pet godina.



Grafikon 2. Prevalencija SIBO-a ovisno o trajanju terapije IPP-ima.

Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

4.2.1 POJAVNOST ENTERALNE INFEKCIJE

Ljudski probavni sustav koloniziran je određenim brojem bakterija koje u ravnoteži djeluju protektivno i omogućuju urednu funkciju sustava. Razvojem hipoklorhidrije postoji, već spomenuta, mogućnost prerastanja prirodne flore štetnim bakterijama, što bi inače zaustavila želučana kiselina.

Metaanaliza koja je uključivala hospitalizirane pacijente na terapiji IPP-ima različitog trajanja pokazala je povećan rizik nastanka *Clostridium difficile* (*C. difficile*) kolitisa te infekcija uzrokovanih Campylobacterom, Salmonellom, Shigellom i Listeriom (1). Preporuča se ukinuti kontinuiranu terapiju u onih hospitaliziranih pacijenata kojima ona nije hitna ili nastaviti terapiju uz minimalne doze IPP-a.

Zbog usporene peristaltike izazvane manjkom HCl pretpostavlja se da raste broj intragastričnih žučnih soli koje omogućuju germinaciju spora *C. difficile* (15). Brojna su istraživanja pokušala dokazati povezanost crijevnih infekcija i dugotrajnu terapiju IPP-ima. Analizom želučanog sadržaja hospitaliziranih pacijenata na terapiji IPP-ima opovrgnut je mehanizam germinacije spora *C. difficile* pod utjecajem žučnih soli koje se nalaze u želucu. Spomenute spore nisu uništene želučanom kiselinom, a aktivirane su tek dodavanjem taurokolične kiseline sadržaju aspiriranom iz želuca pacijenata (15).

C. difficile kolitis razvio se u pacijenata na dugotrajnoj terapiji IPP-ima s kroničnim bubrežnim zatajenjem, pokazalo je istraživanje s AOR od 5.7. Brojni su rizični faktori koji mogu dodatno utjecati na razvoj ove infekcije, npr. upotreba antibiotika, životna dob, ženski spol, loša higijena, imunosupresivna terapija ili doticaj sa zaraženom osobom. Isključivanjem ovih rizika značajne povezanosti infekcije i terapije IPP-ima nema (14).

4.2.2 POJAVNOST PNEUMONIJA

Plućne komplikacije moguće su uslijed terapije IPP-ima i prateće hipoklorhidrije. Povećan broj intragastričnih aerobnih bakterija i povećano stvaranje acetaldehida iz alkohola doprinose mikroaspiracijama i kolonizaciji pluća. Smanjena funkcija neutrofila povezuje se s inhibicijom ekstragastričnih H+/K+ APTaza (4). Sekrecija iz orofarinksa također može doprijeti do donjih dišnih puteva. Pretpostavlja se da postoje i drugi mehanizmi kolonizacije pluća budući da su dokazani različiti mikroorganizmi u želučanom soku i bronhoalveolarnom lavatu (14).

Laheij i suradnici (1) pokazali su u svom istraživanju slučaja i kontrola povezanost izvanbolničkih pneumonija i duljinu terapije IPP-ima. Uočen je 4.5 puta veći rizik u pacijenata na terapiji IPP-ima koja je započeta unutar 30 dana prije pojave simptoma pneumonije. Kratak period korištenja IPP-a donosi veći rizik razvoja izvanbolničke pneumonije, tj. obrnuto je proporcionalan s periodom propisanog liječenja. Isto ne vrijedi za nozokomijalne pneumonije. Naprotiv, smanjen je rizik od pneumonije u hospitaliziranih pacijenata s nazogastričnom sondom na terapiji IPP- ima.

Zbog heterogenosti istraživanja provedenih na ovu temu i dalje ne možemo dokazati povezanost navedenog. Potrebno je držati na oprezu pacijente s povećanim rizikom obolijevanja od pneumonije; starije pacijente s kroničnim plućnim bolestima, pacijente na imunosupresivnoj terapiji te one s rekurentnim pneumonijama.

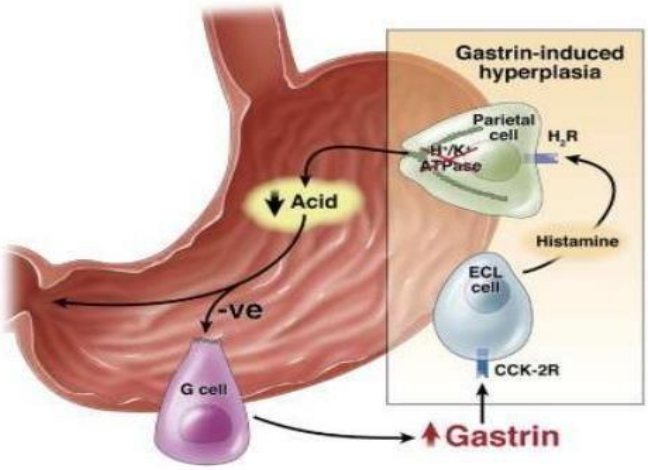
4.3 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA SLUZNICU ŽELUCA I RIZIK NASTANKA KARCINOMA

4.3.1 HIPERGASTRINEMIJA

Razina gastrina u serumu regulirana je intragastričnim pH. Supresija lučenja želučane kiseline, neovisno kojeg porijekla, mijenja fiziološki inhibicijski odgovor. Hipergastrinemija tipična je reakcija na hipoklorhidriju. Pretpostavlja se da razina serumskog gastrina raste 2 do 4 puta nakon dva tjedna terapije IPP-ima. Tijekom kronične terapije unutar prva dva mjeseca dolazi do porasta gastrina 3 do 4 puta s daljnjom stabilizacijom ili padom vrijednosti. Najviše dosegnute vrijednosti su do 100

pg/ml ili 250 pg/ml te iznimno rastu više od 5 puta. U oko 3 % pacijenata vrijednosti dosegnu 500 pg/ml što diferencijalno dijagnostički može upućivati na perniciozu anemiju ili gastrinom (6).

Gastrin oslobađaju G-stanice želuca, dvanaesnika i gušterače, tipično nakon obroka. Izravno aktivira parijetalne stanice želuca preko kolecistokininskih receptora tipa B. U neizravnoj aktivaciji parijetalnih stanica sudjeluju ECL-stanice otpuštajući histamin koji djeluje kao parakrini signal vežući se na histaminske H_2 receptore. Osim regulacije želučane kiseline, gastrin djeluje kao trofički čimbenik na parijetalne i ECL-stanice. Stimulira njihovu mitozu, sintezu DNK, RNK i strukturnih proteina staničnih membrana. Zbog navedenog postoji teoretska bojazan od dugotrajne upotrebe IPP-a i posljedične hipergastrinemije (3).



Slika 4. Utjecaj hipergastrinemije na parijetalne i ECL-stanice.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

Djelovanje somatostatina usmjereno je na inhibiciju hormona koji potiču stvaranje želučane kiseline; gastrina i histamina. Njegova se koncetracija povećava nakon uzimanja jedne doze omeprazola unutar jednog do četiri sata (16). Dugodjelujući analog somatostatina, oktreotid, prevenirat će bazalno i hranom potaknuto povišenje gastrina u pacijenata na terapiji omeprazolom. Protektivno djelovanje oktreotida smanjuje hipergastrinemiju i trofički učinak gastrina (17).

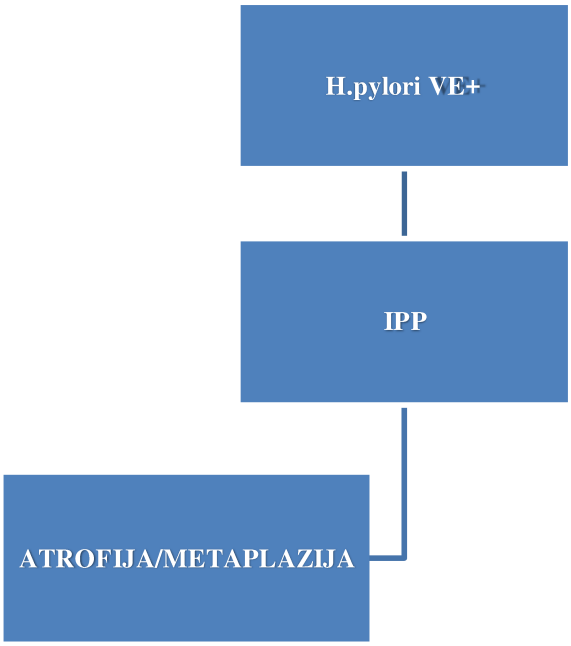
Iako se smatraju sigurnim lijekovima, IPP-i i hipergastrinemija povezuju se s rizikom pojave malignih promjena sluznice želuca. Već spomenuta trofička uloga gastrina

glavni je povod brojnim istraživanjima koja su provedena kako bi se ova sumnja potvrdila ili opovrgnula. Istraživanja su pokazala povećan broj G-stanica u djece nakon dugoročne primjene omeprazola kao i pojavu malih tumora G-stanica bulbusa duodenuma u *H. pylori* pozitivnih odraslih (4).

U ženki štakora zabilježena je pojava karcinoida nakon dugotrajne primjene IPP-a, no takva neoplastična promjena ECL-stanica u ljudi i dalje je diskutabilna, iako je utvrđena povezanost hipergastrinemije i hiperplazije. U Zollinger-Ellisonovusindromu prisutna je izrazito visoka razina gastrina u serumu, no rijetko dolazi do maligne alteracije i rasta ECL-stanica (18).

Brunner i suradnici (19) proveli su istraživanje koje je uključivalo 142 pacijenta na kroničnoj terapiji pantoprazolom (40 – 160 mg/dan). Utvrdili su sigurnost, korist i dobru podnošljivost navedenog lijeka kontinuiranom procjenom kliničkog statusa, laboratorijskih pokazatelja i endoskopskih nalaza. Povišenje serumskih razina gastrina bilo je umjereno, dok su srednje vrijednosti povećanog broja ECL-stanica rasle samo unutar prve tri godine uz daljnju stagnaciju. Nisu pronađene maligne alteracije želučane sluznice. Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, rutinska provjera serumskog gastrina nije preporučena u pacijenata na dugoročnoj terapiji IPP-ima.

Infekcija *H. pylori* djeluje nepovoljno na želučanu sluznicu i dovodi do razvoja gastritisa koji se najčešće javlja u antrumu ili korpusu želuca, u akutnom ili kroničnom obliku. Promjena može progredirati do atrofije sluznice, intestinalne metaplazije i adenokarcinoma želuca (3).



Grafikon 3. Sinergističko djelovanje IPP-a i H. pylori.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

IPP-i i *H. pylori* mogu ubrzati progresiju atrofičnog gastritisa u korpusu želuca i dovesti u pitanje povezanost atrofije i nastanak adenokarcinoma. Temeljem dosadašnjih rezultata, nije dokazano djelovanje IPP-a na pogoršanje postojećega kroničnog gastritisa, atrofije sluznice korpusa ni intestinalne metaplazije (14).

Važno je naglasiti da terapija IPP-ima može prikriti rane simptome karcinoma želuca i iz tog razloga odgoditi ranu dijagnozu i početak pravovremenog liječenja.

4.3.2 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA NASTANAK POLIPA ŽELUCA

Više od 85 % želučanih polipa su hiperplastični polipi žlijezda antruma. Inflamatorni polipi upalne su prirode i najčešće se nalaze na mjestima gastroenteroanastomoza. Adenomatozni polipi prave su neoplastične tvorbe s visokim malignim potencijalom te ih je potrebno kirurški odstraniti. Od ostalih vrsta potrebno je spomenuti juvenilne, Peutz-Jeghersove i polipe gušteračinog izvodnog voda. U kontekstu ovog rada najvažniji su žlijezdani polipi fundusa želuca koji se najčešće javljaju u sklopu familijarne adenomatozne polipoze (FAP) i kao posljedica dugotrajne terapije IPP-ima (3).

Slika 5. Endoskopski prikaz žlijezdanih polipa fundusa želuca.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

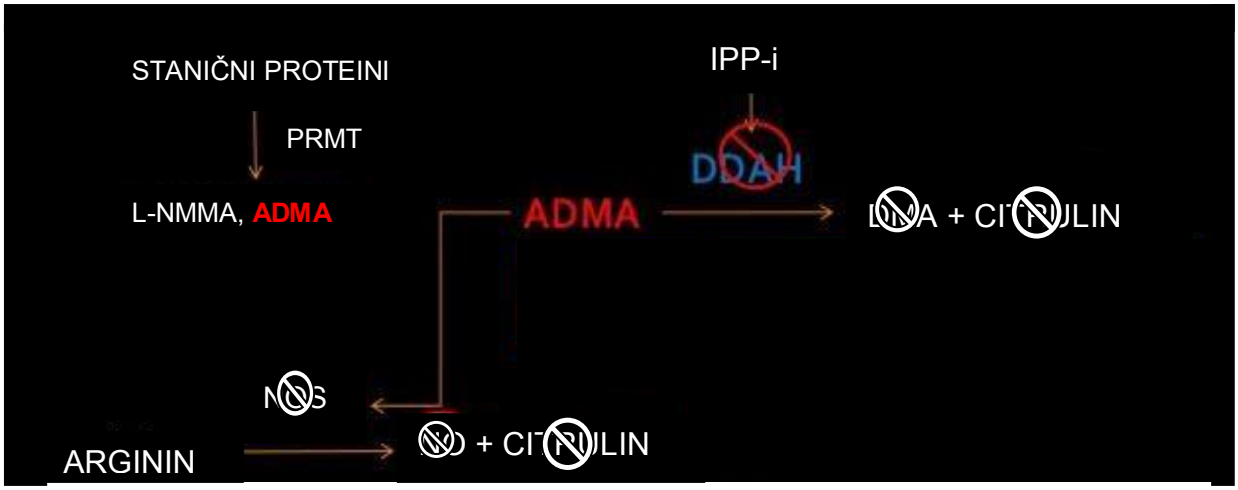
Prevalencija polipa je 2 %, a 84 % nalazimo u pacijenata s FAP-om. Kronična terapija IPP-ima povećava rizik pojavnosti fundusnih polipa četiri puta. Unatoč povećanom riziku, prevalencija je i dalje niska (4,10). Najčešće su benigni, mali i asimptomatski, s rijetkom pojavom displazije. Ukoliko dođe do njena razvoja, najvjerojatnije se radi o pacijentu s FAP-om. Polipe nalazimo neovisno o *H. pylori* infekciji (14). Prekidom terapije IPP-ima i eradikacijom *H. pylori*, ukoliko je pacijent pozitivan, dolazi do regresije polipa. Prema dosadašnjoj literaturi, smatra se da polipi fundusa želuca nastali kao posljedica dugotrajne terapije IPP-ima nisu rizični faktor nastanka maligniteta želuca, stoga se ne preporuča njihovo kontinuirano endoskopsko praćenje. Pozitivan endoskopski nalaz svejedno u pacijenata budi nelagodu i strah pa se kontrolni endoskopski i histološki pregledi ipak najčešće provode (4).

4.4 UTJECAJ HIPOKLORHIDRIJE I AKLORHIDRIJE NA NASTANAK BOLESTI BUBREGA, SRCA I DEMENCIJU

Ozbiljne nuspojave dugotrajne terapije IPP-ima, iako rijetko, mogu se pojaviti u obliku akutnoga intersticijskog nefritisa uz omeprazol, hepatitisa uz omeprazol i lansoprazol, i eventualnih poremećaja vida uz omeprazol i pantoprazol (14). Lazarus i suradnici (20) proveli su opservacijsko istraživanje s ciljem povezivanja dugotrajne terapije IPP-ima i pojavnosti kronične bolesti bubrega. U istraživanju su sudjelovala 10482 pacijenta. Kontrolna skupina liječena je antagonistima H_2 receptora, dok su IPP-i predstavljali nezavisni čimbenik nastanka bubrežne bolesti. Hipoteza je

potvrđena, a pojavnost bolesti u izloženoj skupini bila je povećana za 20 do 50 %. Budući da istraživanje nije randomizirano kontrolirano, velik je broj dodatnih učinaka koji bi mogli negativno utjecati na razvoj promatrane bolesti, stoga je potrebno utvrditi točan mehanizam nastanka bolesti bubrega i izravni utjecaj IPP-a (5).

Kardiovaskularne bolesti, na čelu s infarktom miokarda (IM), vodeći su uzrok smrtnosti kod nas i u svijetu (3). Zbog sve većeg, često predugog i nepotrebnog propisivanja IPP-a, provedene su studije koje ukazuju na moguću povezanost kronične terapije IPP-ima i povećanog rizika infarkta miokarda. IPP-i djeluju na stvaranje dušikova monoksida (NO) i citrulina povećavajući serumsku razinu asimetričnog dimetilarginina (ADMA) koji sudjeluje u oksidativnom oštećenju stanice. Smanjeno stvaranje NO i citrulina omogućuje slabije antiaterogeno, antitrombogeno i vazodilatacijsko djelovanje. Rizik IM-a povećan je 2.2 puta u općoj populaciji bez anamneze srčanih bolesti (21).



Slika 6. Utjecaj IPP-a na asimetrični dimetilarginin.
Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989) (5).

Smanjenje kognitivnih sposobnosti i razvoj demencije potencijalno su povezani s dugotrajnom primjenom IPP-ima. Gomm i suradnici (5) proveli su kohortno istraživanje koje je uključivalo 73679 ljudi starijih od 75 godina bez početno vidljivih znakova demencije. Na kroničnoj terapiji IPP bilo je 2950 sudionika. Podaci u istraživanju prikupljani su od 2004. do 2011. godine. Nakon prilagodbe potencijalnih zbunjujućih faktora; dobi, spola, komorbiditeta i ostale farmakoterapije, dobiveni rezultati pokazali su značajno povišenje rizika pojave demencije za razliku od skupine koja nije uzimala IPP-e. Da bi se dokazala povećana razina β-amiloida u mozgu, potrebna su randomizirana klinička istraživanja koja bi utvrdila povezanost IPP-a i demencije.

5. ZAKLJUČAK

Inhibitori protonske pumpe jesu i ostat će vodeći lijekovi u simptomatskom liječenju poremećaja gornjeg gastrointestinalnog trakta. U određenih hospitaliziranih pacijenata potrebno je suprimirati stvaranje želučane kiseline. Evaluacija stanja nakon otpuštanja iz bolnice nužna je kako bismo odredili daljnju terapiju IPP-ima ili je postepeno ukinuli. Smanjenje rizika i eventualnih posljedica farmakološki izazvane hipoklorhidrije moguće je jedino uz razumno propisivanje lijekova. Važno je procijeniti omjer potrebe i djelotvornosti lijeka te neželjenih učinaka dugotrajne terapije. Naravno da ćemo se odlučiti za nastavak liječenja IPP-ima ako je kvaliteta života pacijenta poboljšana pa neželjeno djelovanje lijeka ne dolazi do tolikog izražaja. Ukoliko nema jasnih kliničkih indikacija, pacijentima će kvaliteta života biti narušena i samo će se očitovatištetni učinci terapije IPP-ima. Velika randomizirana prospektivna istraživanja potrebna su da bismo utvrdili čvrstu povezanost IPP-a i štetnih posljedica. Temeljem dosadašnje literature, pacijenti stariji od 65 godina ulaze u skupinu najveće izloženosti riziku dugotrajne terapije, posebice deficitu vitamina B12, obolijevanju od izvanbolničke pneumonije i enteralnih infekcija *C. difficile*. Starije pacijente zato treba periodično pratiti zajedno s pacijentima koji u svojoj anamnezi imaju gastrinom, kronične plućne bolesti, cirozu jetre, ako su na imunosupresivnoj terapiji ili ako su srčani bolesnici. Rizik hipomagnezemije veći je u bolesnika na terapiji diureticima ili citostaticima i onih sa smanjenom bubrežnom funkcijom pa ćemo i njih smatrati izloženijom skupinom. Pojavnost maligniteta ne povezujemo s terapijom IPP-ima, no rast žlijezdanih fundusnih polipa doprinosi anksioznosti pacijenata i sukladno tome, češćim kontrolnim pregledima. Edukacijom pacijenata, informiranjem o neželjenim štetnim učincima i rizicima kojima su izloženi ukoliko se ne pridržavaju propisane ili ukinute terapije pridonosimo većoj sigurnosti i smanjenju negativnog djelovanja inhibitora protonske pumpe.

Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Ljubičiću, na ljubaznosti, pristupačnosti, strpljenju i pomoći.

Najveće hvala mojoj obitelji, dečku i prijateljima na podršci tijekom čitavog studiranja.

Literatura

1. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol 2012;5(4):219-32.

2. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy 2003;23(10I):74-80.

3. Ralston SH. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21st ed. ELSEVIER Ltd 2010.

4. Ksiadzyna D, Szelag A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. Pol Arch Med Wewn 2015;125(4):289-98.

5. Ljubičić N, Rotković I. Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije u liječenju peptičke ulkusne bolesti. Med Pregl 1989;17:65-68

6. McQuaid KR. Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. Basic and Clinical Pharmacology 2009;1067-101.

7. Yacyshyn BR, Thomson ABR. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. Digestion 2002;66(2):67-78.

8. Stewart, Termanini, Sutliff, Serrano, Yu, Gibril, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12(1):83-98. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

9. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. Dig Dis Sci 2011;56(8):2349-53. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

10. Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, et al. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe Safety of long-term proton pump inhibitors use. Medicina Fiumensis 2016;52(2):148-56.

11. 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(4):319-26. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

12. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv drug Saf 2013;4(3):125-33. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

13. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, Deruijter W, Souverijn JHM, LeCessie Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(6):491-7. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

14. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010;16(19):2323-30.

15. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium difficile Infection: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2012;7(12).

16. Katagiri F, Inoue S, Itoh H, Takeyama M. Omeprazole Raises Somatostatin and Motilin in Human Plasma. Biol Pharm Bull 2005;28(2):370-3.

17. J L Meijer, J B M J Jansen, L F S J Crobach, I Biemond CBHWL. Inhibition of omeprazole induced hypergastrinaemia by SMS 201-995, a long acting somatostatin analogue in man. Gut 1993;34:1186-90.

18. Jensen RT. Consequences of Long-Term Proton Pump Blockade: Insights from Studies of Patients with Gastrinomas.Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006;98(1):4-19. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

19. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(1):37-47. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

20. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, etal. Proton

Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med 2016;176(2):238-246. Pristupljeno: 5. 5. 2019.

21. 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):845-853 Pristupljeno: 5. 5. 2019.

Životopis

Rođena sam 29. studenog 1994. godine u Varaždinu. Osnovnu školu Ivana Kukuljevića Sakcinskog u Ivancu završila sam 2009. godine. Pohađala sam Srednju školu Ivanec te završila smjer opće gimnazije 2013. godine. Iste godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od svibnja 2018. godine radim kao transplantacijski koordinator Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.