

TRATAMENTUL CU INHIBITORI DE POMPĂ DE PROTONI ÎNTRE BENEFICII ȘI RISCURI

Cătălina Mihai, Mihaela Dranga, M. Badea,
Otilia Nedelciuc, Cristina Cijevschi Prelipcean ✉

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

PROTON PUMP INHIBITORS BETWEEN BENEFITS AND RISKS (Abstract): Proton pump inhibitors (PPI) have been widely used since 1989 because they are highly effective for acid-related conditions. As a class, PPIs are among the safest of pharmacologic agents. In the last years concerns have risen regarding potential of adverse events due to PPI use. These include cancer risk (stomach and colorectal cancer), infection risk (pneumonia, *Clostridium difficile* associated diarrhea, small intestinal bacterial overgrowth, spontaneous bacterial peritonitis, interstitial nephritis), metabolic effects on bone density with osteoporotic fractures, alteration of absorption of vitamins and minerals and the pharmacodynamic interaction with the metabolism of other medications by the hepatic cytochrome P450 enzyme systems (e.g., clopidogrel). Almost the entire evidence base regarding the safety of PPI therapy is composed of retrospective non-randomized studies that demonstrate association but not causality and are limited by potential confounding factors. There is no evidence to support any benefit of changing existing clinical practice for preventing any of the potential adverse effects associated with PPI therapy. Therefore, in patients with appropriate indications for PPI, we should avoid continuous and high-dose therapy, considering on-demand therapy in suitable patients and step-down strategy.

KEY WORDS: PROTON PUMP INHIBITORS; PPI; GASTRIC CANCER; OSTEOPOROSIS; CLOSTRIDIUM DIFFICILE; CLOPIDOGREL

SHORT TITLE: Proton pumps inhibitors: benefits & risks
Inhibitorii pompei de protoni: beneficii și riscuri

HOW TO CITE: Mihai C, Dranga M, Badea M, Nedelciuc O, Mihai C. [Proton pump inhibitors between benefits and risks]. *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2013; 9(2): 107-111. DOI: 10.7438/1584-9341-9-2-1.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) reprezintă clasa de medicație cu cea mai largă prescriere în gastroenterologie. Utilizați în practica clinică de peste 20 de ani (din 1989), în S.U.A. se înregistrează peste 100 milioane de rețete anual, fiind considerată a treia clasă de medicamente ca volum al vânzărilor [1]. IPP inactivează ireversibil H^+ / K^+ - ATP-aza (pompa protonică) la nivelul celulelor parietale gastrice, determinând scăderea producției zilnice de acid clorhidric cu 80-95%. Supresia acidă se menține 24-48 de ore, până la sinteza de noi molecule de pompă protonică.

Indicațiile administrării de IPP sunt variate și includ afecțiuni frecvent întâlnite

în practica clinică curentă: boala de reflux gastro-esofagian, ulcerul gastric și duodenal, gastritele, dispepsia funcțională. Fac parte din toate schemele de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*, se asociază la pacienții aflați în tratament cu antiinflamatorii non-steroidiene sau antiagregante plachetare. În patologia chirurgicală IPP sunt folosiți în tratamentul hemoragiei digestive superioare non-variceale, ulcerului peptic complicat, pancreatitei acute, precum și în prevenirea și tratarea gastritei și ulcerului de stress la pacienții aflați în stare critică.

Dintre IPP fac parte: omeprazolul, pantoprazolul, esomeprazolul, lansoprazolul, dexlansoprazolul și rabeprazolul, ultimii doi nefiind disponibili în România. Se pot

administra per os sau intravenos, doza uzuală fiind de 40 mg/zi pentru omeprazol, pantoprazol, esomeprazol și 30 mg/zi pentru lansoprazol.

Considerate în general medicamente sigure și eficiente, administrarea lor nu este însă lipsită de efecte secundare, care trebuie cunoscute, prevenite și tratate corespunzător.

Dintre potențialele efecte secundare ale IPP fac parte: riscul carcinogenetic (cancer gastric, tumori carcinoide, cancer colorectal), riscul infecțios (pneumonie, diaree acută, colită pseudomembranoasă, sindrom de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire, peritonită bacteriană spontană, nefrită interstițială), afectarea metabolismului osos cu reducerea densității minerale osoase și creșterea riscului de fracturi, malabsorbția vitaminelor și oligoelementelor, interacțiunile cu alte medicamente ce se metabolizează hepatic pe calea citocromului P450 (cea mai studiată asociere fiind între IPP și clopidogrel). Toate aceste potențiale efecte secundare trebuie privite însă cu rețineră, atât timp cât cele mai multe au fost semnalate în urma unor studii retrospective de tip caz-control. În lipsa studiilor randomizate se poate demonstra asocierea dar nu poate fi dovedită cauzalitatea și nu pot fi eliminați factorii de risc asociați consumului de IPP [2].

IPP și riscul carcinogenetic

IPP și cancerul gastric

Pe modele animale folosirea pe termen lung a IPP duce la creșterea concentrației plasmatică a gastrinei și aclorhidrie, favorizând carcinogeneza gastrică, precum și la proliferarea celulelor enterocromafine cu creșterea riscului de apariție a tumorilor neuroendocrine. La om se constată creșteri moderate ale nivelului gastrinei și chromograninei A, fără modificări de tip displazic sau neoplazic.

În plus, IPP diminuează inflamația asociată gastritei cu *Helicobacter pylori* (considerat carcinogen de ordinul I pentru cancerul gastric). Se consideră în prezent că IPP nu reprezintă un factor de risc pentru

adenocarcinom sau tumorile neuroendocrine gastrice [3].

IPP și cancerul colo-rectal

Gastrina serică poate stimula creșterea celulelor epiteliale normale și a celor maligne de la nivelul colonului. Studiile pe modele animale au demonstrat că hipergastrinemia poate favoriza progresia spre adenom – precursor al cancerului colo-rectal. Acest lucru nu este relevant însă în administrarea la subiecții umani, o meta-analiză recent publicată demonstrând că nu există nici o asociere semnificativă între utilizarea IPP și riscul de carcinogeneză colo-rectală [4].

IPP și patologia infecțioasă

Utilizarea IPP se poate însoți de creșterea riscului de infecții, prind scăderea barierei acide gastrice protective.

Există un risc moderat de pneumonie (de 1,89 ori mai mare) atât la pacienții tratați în ambulator cât și la cei spitalizați. O meta-analiză ce a inclus 9 studii randomizate și peste 120 000 de pacienți tratați cu IPP a demonstrat că riscul de pneumonie este redus la pacienții tratați pe termen lung, dar crește în cazul administrării unor doze mari pe termen scurt [5].

De asemenea, crește riscul de apariție al peritonitei bacteriene spontane la pacienții cirofici (la aceștia se preferă administrarea de inhibitori ai receptorilor H₂) și al nefritei interstițiale acute [1].

Aclorhidria crește riscul infecțiilor enterice și diareei acute de cauză infecțioasă. Atunci când nu este imperios necesară se recomandă oprirea administrării de IPP în cazul unei călătorii într-o zonă endemică pentru infecții enterale.

Se constată creșterea frecvenței sindromului de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire la consumatorii de IPP, ceea ce explică simptome ca diareea și meteorismul abdominal. Asocierea este statistic semnificativă atunci când diagnosticul sindromului de suprapopulare bacteriană se face prin culturi de la nivelul

aspiratului duodenal sau jejunal, nu și în cazul utilizării testelor respiratorii [6].

Un subiect controversat este asocierea dintre IPP și infecția cu *Clostridium difficile*. Cele mai multe studii demonstrează o asociere pozitivă. Reducerea acidității gastrice favorizează supraviețuirea sporilor *Clostridium difficile* și a toxinelor sale, inhibă funcția de apărare a organismului și favorizează colonizarea tractului digestiv superior cu germeni patogeni. Totuși infecția apare de obicei la pacienții care prezintă și alți factori de risc (vârstnici, țarați, consum de antibiotice) asociați consumului de IPP. Severitatea și complicațiile colitei pseudomembranoase nu sunt dependente de dozele sau durata tratamentului cu IPP. În schimb, consumul de IPP este factor de risc pentru recurența infecției cu *Clostridium difficile* [7]. Ghidurile actuale privind managementul infecției cu *Clostridium difficile* nu conțin recomandări privind oprirea tratamentului cu IPP în cazul apariției colitei pseudomembranoase [8,9].

IPP, osteoporoza și riscul de fracturi

În 2010 FDA atrăgea atenția asupra creșterii riscului de osteoporoză și fracturi la consumatorii de IPP. Mecanismele incriminate sunt: reducerea absorbției calciului prin scăderea acidității gastrice, hiperparatiroidismul secundar hipergastrinemiei și alterarea enzimelor implicate în remodelarea osoasă ($H^+ / K^+ - ATP$ -aza osteoclastică).

Subiectul rămâne controversat studiile din literatură variind de la cele care nu evidențiază nici o legătură până la cele care indică o creștere cu 35% a riscului de fracturi [10,11]. Factorii asociați care cresc riscul osteoporotic la pacienții aflați în terapie cu IPP sunt: tratamentul de lungă durată (peste 1 an), dozele mari (peste 30 mg/zi), statusul postmenopauză la femei, terapiile asociate (corticoterapia, anti-psihotice, antiparkinsoniene, antidepresive), consumul cronic de alcool, comorbiditățile (demența senilă, infarctul miocardic, boli care evoluează cu alterarea mobilității) [12].

Conform recomandărilor actuale nu se justifică suplimentarea cu calciu la pacienții tratați cu IPP pentru prevenirea fracturilor și – dacă indicația terapeutică este corectă – tratamentul antisecretor se continuă chiar în prezența osteoporozei [1].

IPP și malabsorbția

Aciditatea gastrică este necesară pentru absorbția fierului și eliberării vitaminei B_{12} din proteine. Deși pot fi întâlnite anomalii ale tabloului hematologic anemia este rar manifestă clinic în absența altei etiologii. Au fost raportate și cazuri de hipomagneziemie la pacienții tratați cu IPP. Nu se recomandă testarea magneziului de rutină, la toți pacienții, ci doar la cei cu factori de risc (malabsorbție, insuficiență renală) [13].

IPP și interacțiunile medicamentoase

Este cunoscut riscul hemoragic gastroduodenal la pacienții aflați în tratament cu antiinflamatorii nonsteroidice (AINS) și antiagregante plachetare. Atât aspirina cât și clopidogrelul cresc de 2-4 ori riscul de hemoragie digestivă superioară, iar asocierea Clopidogrel – AINS crește acest risc de 7,5 ori [14]. Asocierea IPP la acești pacienți scade semnificativ riscul hemoragic, cu până la 80-90%. În 2010 Colegiul American de Cardiologie a propus un algoritm de asociere a IPP la tratamentul antiagregant cu tienopiridine. Fiecare pacient trebuie evaluat din punct de vedere al riscului hemoragiei digestive superioare. Dacă pacientul prezintă istoric de ulcer sau hemoragie digestivă în antecedente sau dacă ia concomitent tratament anticoagulant, cu AINS sau corticosteroizi se vor administra IPP.

Chiar în absența factorilor de risc menționați, dacă pacientul necesită terapie cu două antiagregante și este vârstnic (peste 60 de ani) sau consumator cronic de alcool sau prezintă simptome de tip reflux gastroesofagian sau dispepsie funcțională, asocierea IPP este de asemenea indicată [15].

Pe de altă parte, IPP se metabolizează pe calea citocromului P450, intrând astfel în competiție cu numeroase alte medicamente care au aceeași cale de metabolizare. Competiția la nivelul CYP 2C19 este responsabilă de scăderea eficacității clopidogrelului atunci când este administrat concomitent cu IPP, atât FDA cât și EMEA recomandând evitarea acestei asocieri atunci când nu este absolut necesară.

Metabolizarea diferă de la un IPP la altul: omeprazolul și lansoprazolul interacționează cu clopidogrelul iar omeprazolul, esomeprazolul și rabeprazolul interacționează cu prasugrelul.

În mod practic, atunci când asociem IPP la terapia antiagregantă, vom evita omeprazolul și esomeprazolul, preferând pantoprazolul. Acesta din urmă se metabolizează pe 2 căi, din care una independentă de citocromul P450 și în acest fel interacționează limitat cu medicația antiagregantă competitivă [16].

O situație mai rar întâlnită în practica clinică curentă este tratamentul concomitent cu metotrexat. IPP inhibă o proteină (ABCG2) implicată în transportul și metabolizarea metotrexatului, crescând astfel toxicitatea acestuia. La acești pacienți se preferă înlocuirea IPP cu inhibitori H₂ [17].

CONCLUZII

IPP sunt una din cele mai utilizate medicații, cu și fără prescripție medicală, atât la pacienți spitalizați, cât și în ambulator. Și-au dovedit eficacitatea, superioară altor tratamente antiseoretorii, în tratamentul a variate afecțiuni: ulcerul gastric și duodenal, boala de reflux gastro-esofagian, dispepsia funcțională, sindromul Zollinger-Ellison, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, prevenirea hemoragiei digestive superioare la pacienții aflați în tratament cu antiagregante plachetare sau AINS, precum și prevenirea/tratarea ulcerului și gastritei de stress la pacienții aflați în stare critică. Utilizarea lor nu este însă lipsită de efecte secundare, dintre care cele mai importante sunt creșterea riscului

infecțios (și în special a infecției cu *Clostridium difficile*), osteoporoza și riscul de fracturi, precum și interacțiunile medicamentoase (în special cu medicația antiagregantă plachetară). Nu există în prezent evidențe care să susțină acțiuni de prevenție a potențialelor efecte secundare ale IPP (de ex. determinarea de rutină a densității minerale osoase sau a magneziului). Din aceste motive se recomandă utilizarea judicioasă a IPP în practica clinică, cu monitorizare atentă la persoanele vârstnice și tarate, reducerea dozelor, tratament discontinuu, recurgerea la strategia „top down”, evitarea omeprazolului în cazul tratamentului concomitent cu clopidogrel. În așteptarea noilor molecule ce vor inhiba aciditatea gastrică - compuși potasici care vor neutraliza pompa de protoni prin legare competitivă – trebuie să folosim corect IPP pentru ca beneficiile să depășească riscurile terapiei.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11: 458-464.
2. Yang YX. PPI adverse events: fact vs fiction. *AGA Spring Postgraduate Course*. 2013: 1-13.
3. 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.
4. Ahn JS, Park SM, Eom CS, et al. Use of Proton Pump Inhibitor and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Korean J Fam Med*. 2012; 33: 272-279.
5. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan SM. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5(3): 337-344.
6. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11: 483-490.

7. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile* associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(28): 3573-3577.
8. Janarthanan S, Dilah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile* – associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1001-1010.
9. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 581-592.
10. Khalili H, Huang SE, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: 1-13.
11. Sahara AI, El-Halabi MA, Ghaith OA, et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: A prospective matched controlled study. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2013: 518-526.
12. Yu EW, Bauer SR, Bain PA. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011; 124(6): 519-526.
13. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 405-412.
14. Johnson DA. Concomitant use of PPIs and antiplatelet therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 7: 7-10.
15. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(12): 2533-2549.
16. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, et al. Impact of Proton Pump Inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(1): 1-11.
17. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist*. 2012; 17: 550-554.

