

# Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe

## Safety of long-term proton pump inhibitors use

Ivana Mikolašević<sup>1\*</sup>, Lidija Orlić<sup>2</sup>, Vojko Mavrinac<sup>1</sup>, Davor Štimac<sup>1</sup>, Danijela Ostojić<sup>4</sup>,  
Valentino Rački<sup>3</sup>, Ivan Jakopčić<sup>3</sup>, Franjo Carović<sup>3</sup>, Mila Prskalo<sup>3</sup>, Sandra Milić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>4</sup>Zavod za kardiovaskularne bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

**Sažetak.** Inhibitori protonske pumpe (IPP) lijekovi su koji su u potpunosti promijenili način liječenja stanja povezanih s pojačanim lučenjem želučane kiseline; peptički ulkus, gastroezofagealna refluksna bolest, funkcionalna dispepsija, gastroprotekcija. Iako su IPP-ovi široko propisivani lijekovi, posljednjih godina povećana pozornost posvećena je potencijalnim neželjenim učincima ovih lijekova. S obzirom na to da sve veći broj pacijenata prima IPP-ove kao dio kronične terapije za bolesti i stanja koja su povezana s pojačanim lučenjem želučane kiseline, dugoročni potencijalno štetni učinci ove skupine lijekova dobivaju sve veću pozornost, pri čemu većina istraživanja upućuje na to da su određeni pacijenti u skupini s povećanim rizikom.

**Ključne riječi:** gastroenterologija; inhibitori protonske pumpe; nuspojave

**Abstract.** Proton pump inhibitors (PPI) are the drugs that have brought a revolution as a treatment of choice for various conditions associated with increased secretion of gastric acid; peptic ulcers, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia. Although PPIs are widely prescribed and generally safe drugs, recently increased attention was focused on the potential adverse effects of these drugs. Given the increasing number of patients receiving PPI's, long-term potential adverse effects of this class of drugs are gaining increasing attention. However, most of recent investigations raise the possibility that elderly and malnourished patients have a higher risk for these side effects.

**Key words:** adverse effects; gastroenterology; proton pump inhibitors

**\*Dopisni autor:**

Dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Godine 1988. inhibitori protonske pumpe (IPP) prvi put su se pojavili na tržištu kao skupina lijekova za inhibiciju lučenja želučane kiseline. Prvi predstavnik iz skupine IPP-ova koji se pojavio u kliničkoj praksi bio je omeprazol. Od njihovog uvođenja, unatrag otprilike 25 godina, IPP-ovi su postali široko dostupni i učestalo propisivani lijekovi za liječenje poremećaja povezanih s povećanim lučenjem želučane kiseline; gastroezofagealna refluksna bolest, ulkus želuca i duodenuma, gastritis i duodenitis, funkcionalna dispepsija, kronični laringitis itd. Inhibitori protonske pumpe pripadaju skupni lijekova koji smanjuju lučenje želučane kiseline. Svoj učinak ostvaruju kočenjem enzima H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATP-aze koja je odgovorna za lučenje želučane kiseline, a nalazi se na apikalnoj sekrecijskoj membrani parijetalnih stanica želuca. Na tržištu je danas na raspolaganju nekoliko lijekova iz skupine IPP-ova; lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, esomeprazol i rabeprazol<sup>1,2</sup>. Iako su IPP-ovi široko propisivani lijekovi, posljednjih godina povećana pozornost posvećena je potencijalnim neželjenim učincima ovih lijekova; respiratorne infekcije, tubulointersticijalni nefritis, *Clostridium difficile* kolitis, deficit vitamina B12 i željeza, polipi želuca, osteoporozna kao i interakcije s drugim lijekovima. Unatrag nekoliko godina veliku pažnju pobudila je potencijalna povezanost između hipomagnezemije kao posljedice dugotrajne primjene ovih lijekova<sup>3</sup>.

S obzirom na to da sve veći broj pacijenata prima IPP-ove kao dio kronične terapije za bolesti poput gastroezofagealne refluksne bolesti i funkcionalne dispepsije, u sklopu gastroprotekcije zbog kronične primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova i kortikosteroida te kronične hemodijalize i niza drugih stanja, dugoročni potencijalno štetni učinci ove skupine lijekova dobivaju sve veću pozornost. Pod pojmom „dugotrajna primjena IPP-ova“ uobičajeno podrazumijevamo vrijeme od najmanje 12 mjeseci.

## INHIBITORI PROTONSKE PUMPE I HIPOMAGNEZEMIJA

Prva dva slučaja hipomagnezemije povezana s primjenom IPP-ova zapažena su 2006. godine. U navedenim slučajevima uz hipomagnezemiju opažen

je razvoj i hipokalcemije i hipokalijemije, uz regresiju navedenih poremećaja nakon prestanka primjene IPP-ova<sup>4</sup>. Magnezij je unutarstanični kation koji je važan u nizu staničnih funkcija, kao npr. sinteza proteina, enzimske reakcije i drugo. Simptomi teškog deficita magnezija (Mg) variraju od tetanije, konvulzija, bradikarije, hipotenzije čak i do smrtnog ishoda. No, smatra se da je već i mali deficit Mg povezan s kardiovaskularnim (KVB) i ukupnim mortalitetom. Moguće putem učinaka na lijevu kli-

Inhibitori protonske pumpe su lijekovi koji su donijeli revoluciju u gastroenterologiji u vidu liječenja stanja koja su povezana s pojačanim lučenjem želučane kiseline.

jetku, hipertenzijom, disfunkcijom endotela i inzulinskom rezistencijom<sup>3,5-9</sup>.

Prema rezultatima Reffelmanna i sur.<sup>6</sup> inicijalni nalaz hipomagnezemije bio je najjači pretkazivač povećanja mase lijeve klijetke tijekom perioda praćenja od pet godina.

Hipomagnezemija kao posljedica primjene IPP-ova relativno je nova manifestacija dugotrajne primjene IPP-ova i od prvog opisanog slučaja prijavljeno je niz prikaza slučajeva, serija slučajeva kao i opservacijskih istraživanja na ovu temu<sup>10</sup>.

S obzirom na navedeno, u ožujku, 2011. Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) dala je svoje preporuke u vezi s IPP-ovima i hipomagnezemijom. Prema preporukama FDA-a zdravstveni djelatnici trebali bi periodično pratiti vrijednosti serumskog Mg kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe, osobito onih koji istodobno uzimaju diuretike i druge lijekove koji potenciraju hipomagnezemiju<sup>11</sup>.

Rizični čimbenici za nastanak hipomagnezemije su lijekovi koji se povezuju s jatrogenom hipomagnezemijom (diuretici koji izlučuju kalij, tiazidni diuretici, aminoglikozidi, digoksin, citostatici, amfotericin B i ciklosporin) i smanjenjem bubrežne funkcije<sup>12</sup>. S obzirom na široku primjenu ovih lijekova svakako je potrebno obratiti pozornost na ova nedavna opažanja o hipomagnezemiji kao mogućoj posljedici primjene IPP-ova.

### Koji je mogući patofiziološki mehanizam nastanka hipomagnezemije radi primjene inhibitora protonске pumpe?

U organizmu odrasla čovjeka nalazi se otprilike 22 do 26 grama magnezija. Okvirna raspodjela magnezija u organizmu je takva da se više od polovice magnezija nalazi u kostima, oko 30 % u skeletnim mišićima, 6 % do 7 % u drugim stanicama, dok se manje od 1 % nalazi izvan stanica. Od ukupne količine magnezija koja se nalazi u kostima, 30 % je izmjenjivo u stalnom procesu reapsorpcije i formiranja kosti. Unutarstanični magnezij je koenzim u preko 300 staničnih enzima koji su uključeni u procese stvaranja i pohrane energije. U plazmi se većina magnezija nalazi u nevezanom, tj. slobodnom obliku, dok je oko 33 % magnezija vezano za proteine i to dominantno albumine<sup>10,13,14</sup>. Homeostaza magnezija održava se putem dvaju mehanizama: apsorpcije u probavnom sustavu i izlučivanja putem bubrega. Magnezij se apsorbira dominantno u tankom crijevu putem dvaju transporta, aktivnog i pasivnog. Manje količine magnezija apsorbiraju se aktivnim transportom, dok se veće količine magnezija apsorbiraju pasivnom difuzijom. U prosjeku 50 % unesenog magnezija apsorbira se u probavnom sustavu uz povećanje, odnosno smanjenje apsorpcije u slučaju smanjenog, odnosno povećanog unosa hranom. Magnezij se dominantno izlučuje urinom (oko 100 mg na dan), upola manje stolicom i manji dio znojenjem. Homeostaza magnezija regulirana je procesom filtracije i reapsorpcije u bubrezima. S obzirom na to da se bubrezima mogu izlučivati samo tvari koje nisu vezane za proteine, oko 70 % magnezija može se filtrirati u bubrezima. Oko 3,5 % filtriranog magnezija izlučuje se urinom, ostatak se reapsorbira manjim djelom u proksimalnim bubrežnim tubulima, a veći dio u uzlaznom dijelu Henleove petlje<sup>10,13-15</sup>. U kontekstu IPP-ovima izazvane hipomagnezemije dosadašnja istraživanja upućuju na to da je glavni mehanizam nastanka hipomagnezemije kod primjene ovih lijekova inhibicija apsorpcije magnezija u probavnom sustavu. Prema dostupnoj literaturi pasivni transport magnezija je očuvan, ali je poremećen aktivni transport kroz TRPC6/7 kanale. Smatra se da inhibitori protonске pumpe smanjuju afinitet TRPC6/7 kanala za

magnezij u crijevima i time djeluju na smanjenje apsorpcije magnezija. Bubrežno izlučivanje magnezija kod hipomagnezemije zbog primjene IPP-ova je smanjeno, što eliminira bubreg kao mogući uzrok deficita magnezija. S druge strane, smatra se da primjena H2-blokatora nije povezana s nastankom hipomagnezemije<sup>3,10,16</sup>. Prema do sada objavljenim istraživanjima rizični čimbenici za nastanak hipomagnezemije u sklopu primjene IPP-ova osim konkomitantne upotrebe lijekova koji mogu inducirati hipomagnezemiju su starija životna dob, ženski spol, dugotrajna upotreba IPP-ova i reducirana bubrežna funkcija<sup>10</sup>.

### Klinički podaci

Do sada objavljena istraživanja koja se baziraju na prikazima slučajeva, serijama slučajeva, presječnim i opservacijskim istraživanjima podupiru hipotezu povezanosti primjene IPP-ova s razvojem hipomagnezemije. Rizični čimbenici za nastanak hipomagnezemije u sklopu primjene IPP-ova osim konkomitantne upotrebe lijekova koji mogu inducirati hipomagnezemiju su starija životna dob (> 50 godina), ženski spol, dugotrajna upotreba IPP-ova (godinu dana ili više) i reducirana bubrežna funkcija<sup>10</sup>. Važno je napomenuti da je u provedenim istraživanjima nakon nekoliko dana (oko četiri dana) od prestanka terapije s IPP-ovima došlo do normalizacije vrijednosti serumskog magnezija te ponovne pojave hipomagnezemije nakon ponovnog uvođenja IPP-ova bilo istog ili drugog lijeka iz skupine IPP-ova. Povezanost između hipomagnezemije i H2-inhibitora (ranitidin) nije dokazana. Hipomagnezemija u sklopu upotrebe IPP-ova često je bila povezana i s hipoparatiroidizmom, hipokalcemijom i hipokalijemijom. Uz snižene vrijednosti serumskog magnezija često su bile opažane i snižene vrijednosti serumskog kalcija i uredne ili snižene vrijednosti paratiroidnog hormona. Nedavno su publicirane dvije studije<sup>14,17</sup> koje su analizirale povezanost između hipomagnezemije i dugotrajne primjene IPP-ova kod pacijenata koji se liječe kroničnom hemodijalizom. S obzirom na to da ovi pacijenti imaju minimalnu ili nikakvu ostatnu bubrežnu funkciju, čime je isključen utjecaj gubitka magnezija putem bubrega dobra su populacija za istraživanje o povezanosti hipomagnezemije i primjene IPP-ova.

Autori ove dvije studije potvrdili su povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i hipomagnezemije. Navedena opažanja su važna i svakako su potrebna daljnja istraživanja s obzirom na nedavna istraživanja o hipomagnezemiji kao čimbeniku rizika povećane kardiovaskularne i ukupne smrtnosti, osobito kod pacijenata koji se liječe kroničnom dijalizom<sup>18,19</sup>.

**Ključne poruke:** Studije koje su istraživale povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i hipomagnezemije su vrlo heterogene, stoga su svakako potrebna daljnja dobro definirana prospektivna istraživanja. Na temelju do sada dostupne literature svakako je uputno kao prvo ponovno vrednovati stvarnu potrebu za dugotrajnom primjenom IPP-ova. Npr. postavlja se pitanje je li pacijentima koji se liječe kroničnom hemodijalizom zaista potrebna dugotrajna primjena ovih lijekova ako je postignuta adekvatna doza isporučene dijalize. Drugo, uputno je periodično praćenje vrijednosti serumskog magnezija kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima, osobito kod pacijenata koji primaju i druge lijekove koji mogu pojačati utjecaj IPP-ova na homeostazu magnezija (osobito citostatici i diuretici) i pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Kod pacijenata s uočenom hipomagnezemijom uputno je razmisliti o terapiji s H2-blokatorima. Četvrto, u slučaju detektirane hipomagnezemije kod pacijenata koji prima IPP-ove, jednostavan „test“ prekida primjene IPP-ova te mjerenja vrijednosti serumskog magnezija nekoliko dana (više od četiri dana) od prekida primjene lijeka može nam odgovoriti na pitanje je li primjena IPP-ova kod određenog pacijenta povezana s uočenom hipomagnezijom.

#### INHIBITORI PROTOSKE PUMPE I DEFICIT VITAMINA B12

Dobro je poznata činjenica da je želučana kiselina nužna za apsorpciju vitamina B12. Izvor vitamina B12 su namirnice u kojima je ovaj vitamin vezan za proteine. Prisutnost želučane kiseline nužna je kako bi omogućila aktivaciju pepsinogena u pepsin i time omogućila cijepanje veze između proteina i vitamina B12, kako bi se potonji mogao vezati za unutarnji čimbenik i biti apsorbiran u terminalnom ileumu. Deficit vitamina B12 pove-

zuje se s neurološkim poremećajima; neuropatije, degeneracija leđne moždine, poremećaji hoda, depresija i demencija, kao i nastankom makrocitne anemije<sup>20</sup>.

Prema dostupnoj literaturi, dugotrajna primjena IPP-ova može biti povezana s deficitom vitamina B12 u starijih osoba. Važno je istaknuti da ova populacija pacijenata velikim djelom ima već određeni stupanj atrofičnog gastritisa, stoga se deficit vitamina B12 ne može sasvim povezati s primjenom IPP-ova<sup>21-23</sup>. Uočena je povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i deficita vitamina B12 kod pacijenata s gastrinomom<sup>24</sup>. Ipak, većina je studija pokazala da dugotrajna primjena IPP-ova u općoj populaciji nije povezana s deficitom vitamina B12<sup>23,25</sup>.

**Ključne poruke:** Prema dostupnoj literaturi nema dokaza da je primjena IPP-ova udružena s deficitom vitamina B12 u općoj populaciji, osim možda kod starijih pacijenata (zbog velikog postotka već prisutnog atrofičnog gastritisa) i kod pacijenata s gastrinomom. Stoga analiza razine vitamina B12 nije uputna kod dugotrajne primjene IPP-ova, osim možda kod visoko rizičnih pacijenata; starijih pacijenata s atrofičnim gastritisom i pacijenata s gastrinomom.

#### INHIBITORI PROTOSKE PUMPE I DEFICIT ŽELJEZA

Željezo je prisutno u hrani u obliku dvovalentnog ili trovalentnog željeza, a želučana kiselina poboljšava apsorpciju trovalentnog (feri) oblika željeza. Poznato je da pacijenti s anamnezom prijašnjih vagotomija, resekcija želuca ili patohistološki dokazanim atrofičnim gastritisom imaju znakove sideropenične anemije. Nekoliko prikaza slučajeva i jedna retrospektivna studija opisali su udruženost između kronične primjene IPP-ova s klinički značajnom anemijom uslijed deficita željeza, kao posljedicom hipoklorhidrije ili aklorhidrije<sup>27</sup>.

Zanimljiva opažanja zabilježili su Hutchinson i suradnici<sup>28</sup> koji su pokazali da je dugotrajna primjena IPP-ova kod pacijenata s hereditarnom hemokromatozom bila povezana sa smanjenom apsorpcijom feri željeza i smanjenom potrebom za flebotomijama kod ovih pacijenata. S druge strane, istraživanje koje je provedeno na pacijen-

tima s gastrinomom u trajanju od šest godina nije pokazalo povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i deficita željeza<sup>29</sup>.

**Ključne poruke:** Iako je poznato da pacijenti s anamnezom prijašnjih vagotomija, resekcija želuca ili patohistološki dokazanim atrofičnim gastritisom, odnosno oni pacijenti s hipoklorhidrijom ili aklorhidrijom imaju znakove sideropenične anemije, nema dovoljno dokaza da je dugotrajna primjena IPP-ova povezana s razvojem sideropenične anemije. Rutinsko praćenje parametara statusa željeza kod pacijenata na kroničnoj terapiji IPP-ovima ne preporučuje se.

#### INHIBITORI PROTOSKE PUMPE I METABOLIZAM KALCIJA

Povezanost između upotrebe IPP-ova i deficita kalcija privukla je pažnju brojnih istraživača, ali je to i dalje kontroverzno pitanje. Poznato je da stanja koja dovode do hipoklorhidrije/aklorhidrije, kao npr. gastrektomija i atrofični gastritis, povećavaju rizik za razvoj osteoporoze i udruženih fraktura. Pretpostavlja se da je navedeno posljedica izostanka povoljnog učinka želučane kiseline na apsorpciju kalcija. Posljedično hipokalcemija dovodi do pojačanog lučenja paratireoidnih hormona (PTH) i posljedično do pojačane reapsorpcije kosti. Sljedeći mehanizam koji povezuje primjenu IPP-ova i osteoporozi su hipergastrinemije. Naime, gastrin također djeluje poticajno na lučenje PTH-a. I na kraju, dugotrajna supresija dokončavanje lučenja želučane kiseline povezuje je i s deficitom vitamina B12. Deficit vitamina B12 smanjuje aktivnost osteoblasta i formiranje kosti, čime se smanjuje gustoća kostiju. Također, deficit vitamina B12 povezuje se s povišenom razinom homocisteina, a što je povezano sa smanjenom čvrstoćom kostiju<sup>30,31</sup>. U velikom istraživanju Yanga i sur.<sup>32</sup> upotreba IPP-ova bila je udružena s povećanim rizikom fraktura kuka, osobito kod osoba starijih od 50 godina. Ovaj učinak bio je proporcionalan dužini uzimanja IPP-ova kao i dozi lijeka. Slični rezultati publicirani su u istraživanju Targownika i suradnici<sup>33</sup> koji su pokazali da je dugotrajna primjena IPP-ova povezana s osteoporotičnim frakturama, osobito frakturama kuka.

Iako većina istraživanja podupire hipotezu o povezanosti između osteoporoze i kronične primje-

ne IPP-ova, patofiziološki mehanizam do danas nije sasvim razjašnjen. Najprihvatljivija je teorija da dugotrajna primjena IPP-ova smanjuje apsorpciju kalcija u probavnom sustavu, što vodi ka poremećaju metabolizma kalcija uz sekundarni hiperparatireoidizam i pojačanu resorpciju kosti, a time posljedično osteoporozi<sup>20</sup>. Do danas nisu napravljane dugoročne, randomizirane i kontrolirane prospektivne studije o povezanosti IPP-ova i osteoporoze. Svi dosadašnji podaci pripadaju ili prikazima slučajeva, serijama slučajeva, retrospektivnim, presječnim ili kohortnim istraživanjima. Godine 2011. FDA je izrazila mišljenje da primjena bezreceptnih (engl. *over the counter drugs*; OTC) pripravaka IPP-ova (što podrazumijeva manje doze) i njihova kratkotrajna primjena ne povećava rizik osteoporoze. Pacijenti koji imaju povećani rizik su oni koji primaju doze koje su veće od onih u OTC-pripravcima kao i oni na dugotrajnoj terapiji IPP-ovima (godinu dana i više) ili oboje<sup>11,27,34</sup>.

**Ključne poruke:** Istraživanja koja su istraživala povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i osteoporoze su uglavnom retrospektivna, kohortna ili presječna. Nedostaju dobro definirana, kontrolirana, randomizirana i prospektivna istraživanja koja će dati definitivni odgovor na pitanje povećava li primjena IPP-ova rizik za razvoj osteoporoze i osteoporotičnih fraktura.

#### POLIPI ŽELUCA, KARCINOM ŽELUCA I INHIBITORI PROTOSKE PUMPE

Inhibitori protonске pumpe povezani su s hiperplazijom parijentalnih stanica te s povećanim rizikom razvoja hiperplastičnih polipa fundusa želuca. Rijetko se u ovim polipima može pojaviti određeni stupanj displazije, ali gotovo nikad adenokarcinom. Veći stupanj displazije nalazi se kod pacijenata s familijarnim polipoznim sindromom. Prestanak uzimanja IPP-ova povezan je s regresijom hiperplastičnih polipa želuca<sup>27,35,36</sup>.

Dugo vremena sporno je pitanje bilo je li primjena IPP-ova povezana s povećanim rizikom za razvoj karcinoma želuca. Godine 2002. objavljen je jedan slučaj razvoja karcinoma želuca kod pacijenata s gastrinomom koji je bio na dugotrajnoj terapiji IPP-ovima. Blaga do umjerena hipergastrinemija je fiziološki odgovor na supresiju luče-

nja želučane kiseline i prema dostupnoj literaturi dugotrajna primjena IPP-ova ne povećava rizik obolijevanja od karcinoma želuca. Čak i kod pacijenata s gastrinomom koji zahtijevaju dugotrajnu supresiju lučenja želučane kiseline i u velikom postotku imaju hipergastrinemiju, razvoj karcinoma želuca izuzetno je rijedak, kao što je navedeno, i do sada je prijavljen samo jedan takav slučaj<sup>27,37,38</sup>.

**Ključne poruke:** IPP-ovi mogu biti povezani s nastankom hiperplastičnih polipa fundusa želuca, koji su u najvećem broju slučajeva benignog tijeka i regadiraju nakon prestanka primjene ovih lijekova. Blaga do umjerena hipergastrinemija je fiziološki odgovor na dokončavanje lučenja želučane kiseline i prema dostupnoj literaturi dugotrajna primjena IPP-ova ne povećava rizik obolijevanja od karcinoma želuca.

#### INHIBITORI PROTOSKE PUMPE I INFEKCIJE

Želučana kiselina djeluje kao prirodna barijera protiv prodora bakterija iz probavnog sustava. Pretpostavlja se da hipoklorhidrija koja nastaje zbog primjene IPP-ova može pogodovati razvoju respiratornih infekcija. Nadalje, moguće je da IPP-ovi imaju negativan učinak na funkciju neutrofila, što posljedično povećava rizik razvoja bakterijskih infekcija. Infekcije koje se osobito povezuju s primjenom IPP-ova su pneumonije, *Clostridium difficile* kolitis i bakterijski gastroenteritisi. Npr. Laheij i suradnici<sup>39</sup> su pokazali povećani rizik razvoja pneumonija kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji s IPP-ovima. Slični rezultati su prikazani i kod nekih drugih autora<sup>30,40,41</sup>. Nekoliko opservacijskih istraživanja uočilo je povezanost između primjene IPP-ova i povećanog rizika za razvoj *Clostridium difficile* kolitisa u bolničkim uvjetima<sup>42,43</sup>. No ipak istraživanja koja su analizirala povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i povećanog rizika za razvoj pneumonija i *Clostridium difficile* kolitisa su heterogena, stoga je ovo pitanje još uvijek kontroverzno i nema dovoljno dokaza za ovu povezanost.

**Ključne poruke:** Istraživanja koja su analizirala povezanost između dugotrajne primjene IPP-ova i povećanog rizika za razvoj pneumonija i *Clostridium difficile* kolitisa su heterogena, stoga je ovo pitanje još uvijek kontroverzno i nema dovoljno

dokaza za ovu povezanost. Ipak, na temelju do sada dostupnih podataka, u svakodnevnoj kliničkoj praksi uputno je pažljivo vrednovanje stvarne potrebe za primjenom IPP-ova, osobito kod pacijenata koji su u skupini s povećanim rizikom od obolijevanja od pneumonija (stariji pacijenti s kroničnim bolestima pluća, oni koji su na imunosupresivnoj terapiji i pacijenti s rekurentnim pneumonijama).

#### PRIMJENA INHIBITORA PROTOSKE PUMPE U RAZLIČITIM INDIKACIJAMA

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je poremećaj koji nastaje refluksom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne puteve s različitim spektrom simptoma i znakova bolesti. Postoje dva osnovna oblika bolesti, erozivni i neerozivni GERB. Pod pojmom neerozivne refluksne bolesti podrazumijevaju se simptomatski pacijenti bez endoskopski vidljivih oštećenja sluznice jednjaka, a to je najčešći oblik bolesti. Simptomi GERB-a mogu biti podrijetlom iz jednjaka ili iz okolnih organa i ne koreliraju nužno sa stupnjem oštećenja sluznice jednjaka. Osnovni simptom GERB-a je žgaravica koja je često udružena s regurgitacijom sadržaja želuca u jednjak. Ova dva simptoma GERB-a uobičajeno označavamo „tipičnim“ simptomima. Eksteraezofagealne manifestacije GERB-a uključuju astmu i kronični kašalj, refluksni laringitis i bol u prsima. Glavni ciljevi liječenja GERB-a su ublažavanje simptoma te prevencija nastanka komplikacija dugotrajne bolesti. Danas prihvaćeni načini primjene IPP-ova u ovih pacijenata su kontinuirano i diskontinuirano liječenje. Točna duljina kontinuiranog liječenja nije točno utvrđena, ali se smatra da je to liječenje koje traje dulje od četiri mjeseca. Diskontinuirano liječenje obuhvaća tri terapijska pristupa. Intermitentna terapija tijekom koje pacijenti uzimaju IPP tijekom određenog vremenskog razdoblja nakon pojave tegoba, a duljinu liječenja određuje liječnik. Terapija na zahtjev (engl. *on demand*) je terapija pri kojoj pacijenti sami određuju kad i koliko dugo će nakon pojave simptoma uzimati IPP. Treći pristup je „terapija praga“ pri kojoj pacijenti postepeno produljuju vrijeme između uzimanja lijeka sve dok se tegobe opet ne pojave<sup>44-46</sup>. Ne-farmakološke mjere liječenja GERB-a su: regulaci-

ja tjelesne težine, podizanje uzglavlja kreveta, izbjegavanje stezanja pojasa i nošenja tijesne odjeće, izbjegavanje saginjanja, pravilna prehrana, češći manji obroci, izbjegavanje kasnih i velikih obroka, izbjegavanje konzumacije određenih namirnica, kave, čaja, narančinog i limunova soka te alkohola, prestanak pušenja, izbjegavanje nekih lijekova (npr. nesteroidnih protuupalnih lijekova, teofilina, antikolinergika, kalcijevih antagonista zbog smanjivanja tlaka u donjem sfinkteru jednjaka).

Iako se posljednjih godina primjena ovih lijekova povezuje s nizom štetnih učinaka, većina dosad provedenih istraživanja zapravo je opservacijska. U svakodnevnom kliničkom radu nužno je evaluirati svakog pacijenta, odnosno procijeniti je li mu uistinu potrebna primjena IPP-ova i koliko dugo pacijent treba primati ovaj lijek.

Osnovni terapijski ciljevi liječenja ulkusne bolesti su izlječenje ulkusa i nestanak simptoma, kao i prevencija recidiva bolesti. Uobičajeno se smatra da je u liječenju ulkusa dvanaesnika potrebna primjena IPP-ova tijekom četiri tjedna, dok se u slučaju ulkusa želuca IPP-ovi primjenjuju tijekom 6 – 8 tjedana. U slučaju gastritisa IPP-ovi se primjenjuju tijekom 8 – 12 tjedana. Svakako da je u slučaju gastritisa, ulkusa želuca i dvanaesnika potrebno učiniti i probir na *Helicobacter pylori* infekciju te, ovisno o dobivenim nalazima probira, provesti i eradikacijsku terapiju<sup>47</sup>. U liječenju svih navedenih stanja nužne su promjene životnih navika koje su gore navedene, kao i isključivanje drugih bolesti koje mogu imitirati dispeptične simptome (najčešće su to žučni kamenci, stanje iza operacije žuči...).

Slijedom navedenog postoje jasne preporuke o duljini uzimanja IPP-ova za pojedina oboljenja gornjeg dijela probavnog sustava, kao i preporuke o promjenama životnih navika, no u velikom dijelu pacijenata IPP-ovi se primjenjuju neracionalno i tijekom značajno dužeg vremenskog perioda. Vrijedno je spomenuti i pacijente koji se liječe kroničnom hemodijalizom. U Hrvatskoj se u većini dijalitičkih centara propisuje dugotrajna primjena IPP-ova pacijentima koji su na kroničnoj hemodijalizi. Jasnih preporuka za ovu indikaciju

nema. Svakako se postavlja pitanje imaju li zaista ovi pacijenti potrebu za dugotrajnom primjenom IPP-ova ako je doza dijalize adekvatna, a rizik krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava minimalan. Potrebna su daljnja istraživanja na ovu temu.

#### RAVNOTEŽA IZMEĐU RIZIKA I KORISTI PRIMJENE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Inhibitori protonске pumpe su lijekovi koji su donijeli preokret u gastroenterologiji u vidu liječenja stanja koja su povezana s pojačanim lučenjem želučane kiseline; peptički ulkus, gastroezofagealna refluksna bolest, funkcionalna dispepsija, gastroprotekcija kod dugotrajne primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova i korikosteroida i slično, čime su i povoljno utjecali na razvoj komplikacija navedenih stanja (krvarenja, perforacije, strikture, karcinomi). Iako se posljednjih godina primjena ovih lijekova povezuje s nizom štetnih učinaka, većina dosad provedenih istraživanja zapravo je opservacijska. Ne smijemo zaboraviti činjenicu da svaki lijek ima određen broj nuspojava, pa tako vjerojatno i IPP-ovi, te ih ne smijemo ukinuti pacijentima kod kojih korist od primjene ovih lijekova nadmašuje eventualne štetne učinke. S druge strane, u svakodnevnom kliničkom radu nužno je evaluirati svakog pacijenta, odnosno procijeniti je li mu uistinu potrebna primjena IPP-ova i koliko dugo pacijent treba primati ovaj lijek. Bitno je ponoviti da se gotova sva dosad objavljena istraživanja o neželjenim učincima ove skupine lijekova baziraju na njihovoj dugotrajnoj primjeni i većina autora naglašava povećan rizik od štetnih učinaka ove klase lijekova u starijih pacijenata. Rizik od deficita vitamina B12 prema literaturi moguć je eventualno u starijih pacijenata i onih s gastrinomom, stoga ovi pacijenti mogu imati korist od periodičnog praćenja razine vitamina B12. Također, u svakodnevnoj kliničkoj praksi uputno je pažljivo vrednovanje stvarne potrebe za primjenom IPP-ova, osobito kod pacijenata koji su u povećanom riziku obolijevanja od pneumonija (stariji pacijenti s kroničnim bolestima pluća, oni koji su na imunosupresivnoj terapiji i pacijenti s rekurentnim pneumonijama). Svakako se najveća pozornost posljednjih godina posvećuje povezanosti između hipomagnezije i kronične primjene IPP-ova. Iako su ova istraživanja vrlo he-

terogena, svakako su potrebna daljnja dobro definirana prospektivna istraživanja. Na temelju do sada dostupne literature uputno je periodično praćenje vrijednosti serumskog magnezija kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima, osobito kod pacijenata koji primaju i druge lijekove koji mogu pojačati utjecaj IPP-ova na homeostazu magnezija (citostatici i diuretici) i osobito kod pacijenata koji imaju smanjenu bubrežnu funkciju. Kod pacijenata s detektiranom hipomagnezomijom uputno je razmisliti o terapiji s H<sub>2</sub>-blokatorima. U slučaju detektirane hipomagnezije kod pacijenata koji prima IPP-ove, jednostavan „test“ prekida primjene IPP-ova, te mjerenja vrijednosti serumskog magnezija nekoliko dana (više od četiri dana) od prekida primjene lijeka može nam odgovoriti na pitanje je li primjena IPP-ova kod određenog pacijenta povezana s detektiranom hipomagnezomijom<sup>30</sup>.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Krznarić Ž. Lijekovi u gastroenterologiji. *Medicus* 2002; 11:67-78.
2. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel SB et al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:951768.
3. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int* 2013;83:692-9.
4. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.
5. Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219:280-4.
6. Reffelmann T, Dörr M, Ittermann T, Schwahn C, Völzke H, Ruppert J et al. Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass over 5 years independently of common cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2010;213:563-9.
7. Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:33-9.
8. Shivakumar K. Model of cardiovascular injury in magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 2001;56:110-3.
9. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23:131-7.
10. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553-6.
11. US Department of Health and Human Services F, Drug Safety Communication [Internet]. Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication—Low Magnesium Levels Can Be Associated With Long-Term Use. Silver Spring: USA. 2011. [cited 2015 Nov 15]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>.
12. Matsuyama J, Tsuji K, Doyama H, Kim F, Takeda Y, Kito Y et al. Hypomagnesemia associated with a proton pump inhibitor. *Intern Med* 2012;51:2231-4.
13. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47-66.
14. Alhosaini M, Walter JS, Singh S, Dieter RS, Hsieh A, Leehey DJ. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol* 2014;39:204-9.
15. Grubišić-Čabo F, Čubrić E, Rožanković V, Grubišić-Čabo R, Pavić T, Ljubičić N. Mogući uzroci poremećaja homeostaze magnezija u bolesnika koji se liječe, ili su liječeni, od zloćudnih tumora. *Med Jad* 2014;44:95-100.
16. Bai JP, Hausman E, Lionberger R, Zhang X. Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. 1. Oral absorption of magnesium. *Mol Pharm* 2012;9:3495-505.
17. Misra PS, Alam A, Lipman ML, Nessim SJ. The relationship between proton pump inhibitor use and serum magnesium concentration among hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2015;16:136.
18. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007;20:237-44.
19. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and noncardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:174-81.
20. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448-57.
21. Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion? *J Clin Gastroenterol* 2000;30:4-6.
22. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:541-5.
23. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-30.
24. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422-30.
25. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:19-23.
26. 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;56:2349-53.
27. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:125-33.
  28. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
  29. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83-98.
  30. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl 2):S2-4.
  31. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115-27.
  32. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
  33. 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.
  34. Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10:e0143656.
  35. El-Zimaity HM, Jackson FW, Graham DY. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1858-60.
  36. Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998;110:615-21.
  37. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:4-19.
  38. de Leval L, Hardy N, Deprez M, Delwaide J, Belaïche J, Boniver J. Gastric collision between a papillotubular adenocarcinoma and a gastrinoma in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Virchows Arch* 2002;441:462-5.
  39. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.
  40. Rodríguez LA, Ruigómez A, Wallander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology* 2009;20:800-6.
  41. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950-5.
  42. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-8.
  43. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2308-13.
  44. Štimac D, Hauser G, Milić S. Farmakoterapija GERB-a. *Medix* 2007;70:81-5.
  45. Duvnjak M, Barišić N, Velagić V. Ekstraesofagealne manifestacije GERB-a. *Medix* 2007;70:73-5.
  46. Crnčević Urek M, Banić M, Babić Ž, Kujundžić M. Epidemiologija gastroezofagealne refluksne bolesti. *Medix* 2007;70:54-8.
  47. Katičić M. Ulkusna bolest. In: Vrhovac B i sur (eds). *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;781-90.