

PERTTU ARKKILA

Sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, dosentti
Helsingin seudun yliopistollinen keskussairaala

PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT ovat mullistaneet ylävatsavaivojen hoidon

Protonipumpun estäjät ovat ensisijaisia, tehokkaita ja vähän haittavaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä moniin ylvatsavaivoihin, joiden hoitotuloksia ne ovat myös merkittävästi parantaneet. Käytölle on kuitenkin oltava perusteet, ja etenkin pitkäaikaiskäytössä on aina punnittava lääkkeestä saatua hyötyä verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin.

Melkein 25 vuotta sitten kliniseen käyttöön tulleet protonipumpun estäjät (proton-pump inhibitor, PPI) ovat vaikuttaneet merkittävästi *Helicobacter pylori* -infektion tunnistamiseen ja erityisesti maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä ruokatorven refluktiaudin hoitoon. Näiden potilaiden leikkaus- ja sairaalahoitot ovat huomattavasti vähentyneet. PPI:t ovat myös ensilinjan lääkkeitä hoidettaessa toiminnallista dyspepsiaa, johon ei edelleenkään ole tarjolla spesifistä hoitoa.

Sekä refluksivaiva että toiminnallinen dyspepsia ovat väestössä erittäin yleisiä, mikä on johtanut PPI-lääkkeiden käytön yleistymiseen. Vuonna 2009 PPI-kulutus oli 48,15 DDD / 1 000 asukasta / vrk, kun taas vuonna 2012 vastaava luku oli jo 60,85.

PPI:t ovat osoittautuneet hyvin siedetyiksi lääkkeiksi, ja niitä on voinut ostaa apteekeista jo muutaman vuoden ajan myös reseptivapaasti. Huoli PPI:n runsaan käytön turvallisuudesta on aiheellinen, mutta viime-

aikaisissa kirjoituksissa ja terveydenhuollon pohdinnoissa ovat usein unohtuneet PPI:n hyödyt liikahappoisuuden hoidossa.

Farmakologia

Eri tekijät stimuloivat suolahapon eritystä joko suoraan tai epäsuorasti lisäämällä gastriinin eritystä. Eritystä säätelevät sekä keskushermosto että mahaan tuleva ruoka eli perifeeriset mekanismit. PPI:t vähentävät tehokkaasti suolahapon erittymistä mahalaukun parietaalisoluista riippumatta stimuloivasta tekijästä.

PPI:t imeytyvät ohutsuoletta ja kulkeutuvat verenkierron mukana parietaalisoluun. Ne muuttuvat mahalaukun happamassa ympäristössä ahiolääkemuodosta (prodrug) aktiiviseksi lääkeaineeksi. Aktiivisen metabolitin puoliintumisaika on vain 2 minuuttia, mutta se sitoutuu kovalentisti parietaalisolun H⁺/K⁺-ATP-aasi-entsyymiin ja haponeritys palaa normaaliksi vasta, kun uusi

Taulukko 1. Suomessa myynnissä olevat protonipumpun estäjät annoksineen eri käyttöaiheissa.

LÄHDE: KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS.

| Protonipumpun estäjä | Toiminnallisen dyspepsian, refluksitaudin tai lievän esofagiitin hoito | Vaikean esofagiitin alkuhoito tai <i>Helicobacter pylorin</i> häätöhoito | Esofagiitin estohoito | Lasten annos |
|----------------------|--|--|-----------------------|---|
| Esomepratsoli | 20–40 mg x 1 | 40 mg x 1 (20 mg x 2) | 20 mg x 1 | 0,5–1 mg/kg x 1, enintään 40 mg/vrk |
| Lansopratsoli | 30 mg x 1 | 30 mg x 1–2 | 15 mg x 1 | 15 mg x 1, tehostetussa hoidossa 15 mg x 2 |
| Omepratsoli | 20–40 mg x 1 | 40 mg x 1 (20 mg x 2) | 10–20 mg x 1 | 1 mg/kg x 1, tehostetussa hoidossa x 2 (sic!), enintään 40 mg/vrk |
| Pantopratsoli | 40 mg x 1 | 40 mg x 1–2 | 40 mg x 1 | – |
| Rabepratsoli | 20 mg x 1 | 20 mg x 1–2 | 10 mg x 1 | – |

Eri valmisteiden teho on pääosin yhtä hyvä vastaavia mg-määriä käytettäessä.

protonipumppu on syntetisoitunut entisen tilalle. Protonipumpun puoliintumisaika on noin 18 tuntia, ja kestää 4–6 vuorokautta, ennen kuin haponeritys on normalisoitunut PPI-hoidon jälkeen. Haponerityksen esto kertaannoksen jälkeen vaihtelee noin 67 %:sta 80 %:iin ja lisääntyy kumulatiivisesti annosten mukana noin 90 %:iin viikon hoidon jälkeen.

PPI:t aiheuttavat negatiivisen palautejärjestelmän vuoksi gastriinin erittymisen lisääntymisen, joka voidaan todeta osalla pitkään PPI:tä käyttäneillä kliinisesti merkityksettömänä hypergastrinemiana. Merkittävää riskiä enterokromaffiinin kaltaisten solujen (ECL-solujen) hyperplasiaan tai karsinoiden muodostukseen ei ihmisillä ole kuitenkaan todettu.

PPI:n teho riippuu annoksesta, mutta teho ei kasva lineaarisesti. Eri valmisteiden teho on pääosin yhtä hyvä vastaavia mg-määriä käytettäessä. Lisätehoa saadaan yleensä tavanomaisen hoitoannoksen kaksinkertaistami-

sella, mutta etenkin käytettäessä lääkettä ylläpito- tai estohoitoon tulisi pyrkiä mahdollisimman pieneen tehokkaaseen annokseen.

Ruokatorven refluksitauti

PPI on ruokatorven refluksitaudin ensisijainen lääkehoito, ja eri valmisteiden suositellut annokset on esitetty **taulukossa 1**. H₂-salpaajien teho on selvästi huonompi kuin PPI:n. PPI:tä suositellaan käyttämään refluksitautia epäiltäessä ensin hoitokokeiluna eli 1 viikon kuurina, jolloin PPI-annos on kaksinkertainen normaaliin hoitoannokseen nähden. Refluksitaudissa oireiden tulisi vähentyä 75 %. Vasteen saaneilla hoitoa jatketaan 4–8 viikkoa, minkä jälkeen voidaan siirtyä tarvittaessa otettavaan PPI-lääkitykseen.

Lääkehoidon periaate on sama potilailla, joilla todetaan gastroskopiassa normaali löydös tai lievä eroosiivinen esofagiitti (Los Angeles- eli LA-luokka A–B). Mikäli gastroskopiassa todetaan vaikea esofagiitti (LA-luokka C–D), hoitoa tulee jatkaa 8–12 viikkoa, minkä jälkeen annosta pienennetään tavoitteena oireiden esiintyminen enintään kahdesti viikossa.

Kun lääkkeen käyttö on lopetettu, oireet palaavat 60–80 %:lle potilaista vuoden kuluessa. Siksi vaikeaa esofagiittia sairastaville käytetään pysyvää PPI-estolääkitystä, ellei potilaalle tehdä fundoplikaatioleikkausta. Suurin osa refluksipotilaista pärjää PPI-hoidolla, ja nykyään fundoplikaatioon ohjataan vain harvoja potilaita.

Tällöin syynä on useimmiten regurgitaatio, huono hoitoon sitoutuminen tai haittavaikutukset. On myös huomioitava, että 5–15 vuoden kuluessa fundoplikaation jälkeen 10–40 % potilaista on alkanut käyttää uudelleen happoa vähentävää lääkitystä.

Maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito ja estohoito

Maha- ja pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus Suomessa on vähentynyt: Vuosina 2000–2002 diagnosoitiin vuodessa 115 haavaa 100 000 asukasta kohti. Vuosina 2003–2005 vastaava luku oli 91, vuosina 2006–2008 enää 74. (Malmi ym. 2014.) Myös ulkustautiin liittyvien komplikaatioiden määrä on vähentynyt.

Tärkein syy ilmaantuvuuden pienenemiseen on todennäköisesti se, että *Helicobacter pylori* -infektiota esiintyy nykyään harvoin muilla kuin vanhuksilla (Rautelin ja Kosunen 2004). Maassamme on myös aktiivisesti tutkittu helikobakteeria ja koulutettu lääkärikuntaa, millä on todennäköisesti ollut suotuisa vaikutus ulkustaudin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon (Seppälä ym. 2008, Arkkila ym. 2003, Koivisto ym. 2004 ja 2005). Suomalaisen tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, ettei PPI-lääkitys suojaisi mahahaavoilta, ja on arveltu, että PPI-lääkkeiden käyttö peptisen haavan ennaltaehkäisyssä ei kohdistu oikeisiin potilaisiin (Malmi ym. 2014).

PPI:t ovat *Helicobacter pylori* -hätöhoidon ohella ensisijaisia lääkkeitä gastroskopiassa todetun maha- ja pohjukaissuolihaavan hoidossa. Pohjukaissuolihaavan hoidoksi riittää viikon mittainen häätöhoito (Arkkila ym.

2005) (**taulukko 2**), jonka onnistuminen aina varmistetaan. Mahahaavaa hoidetaan PPI:llä yleensä 2 kuukauden ajan, jolloin haavan parantuminen varmistetaan gastroskopialla. Kontrolligastroskopia tarvitaan maligniteetin poissulkemiseksi.

Maha- ja pohjukaissuolihaavan estohoitona käytetään PPI:tä niille potilaille, joilla haavan uusiutumiskäyttö on suuri (mm. aiempi komplisoitunut haava, ikä > 65 v, suuri tulehduskipulääkeannos). Erityisiä perusteita H₂-salpaajan käytölle ei ole, etenkin kun H₂-salpaajaa tarvitaan kaksinkertainen annos estämään mahahaava.

Helicobacter pylori -infektio

Helicobacter pylori -infektion onnistunut hoito edellyttää, että käytetään sekä riittävää happoa vähentävää lääkitystä että kahta antibioottia. PPI-lääkitys yhdistettynä klaritromysiiniin ja amoksisilliiniin on vakiinnuttanut asemansa ensisijaisena hoitona, ja Suomessa yli 90 % hoidoista onnistuu (Koivisto ym. 2004 ja 2005).

Toiminnallinen dyspepsia

Toiminnallisen dyspepsian etiologia on edelleen tuntematon. Sen syiksi on esitetty muun muassa viskeraalista yliherkkyyttä, viivästynyttä mahan tyhjenemistä ja häiriintynyttä mahan fundusosan adaptaatiota. Spesifistä lääkkeitä ei ole käytössä.

PPI-lääkkeet lievittävät toiminnallisen dyspepsian oireita, minkä vuoksi niitä suositellaan vaivan ensisijaiseksi hoidoksi. Jos tutkittuun toiminnalliseen dyspepsiaan ei saada hoitovastetta PPI:llä kuukauden kuluessa, tilanne

Taulukko 2. Aikuisten *Helicobacter pylori* -infektion hoito. LÄHDE: KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS.

| Primaarihoito | Uusintahoitto yhden epäonnistuneen hoidon jälkeen |
|---|--|
| Protonipumpun estäjä, normaali annos ¹ + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 g, kaikki x 2 ja viikon ajan | Protonipumpun estäjä, normaali annos ¹ x 2 + amoksisilliini 1 g x 2 + levofloksasiini 500 mg x 1, kaikki 10 vuorokauden ajan |
| Penisilliiniyliherkille ² : Protonipumpun estäjä, normaali annos ¹ x 2 + klaritromysiini 250 mg x 2 + metronidatsoli 400 mg x 3, kaikki viikon ajan | Penisilliiniyliherkille ² amoksisilliinin voi korvata tetrasykliinillä 500 mg x 4 |

¹ Omepratsoli 20 mg, esomepratsoli 20 mg, lansopratsoli 30 mg, pantopratsoli 40 mg tai rabepratsoli 20 mg

² Epäselvässä tilanteessa testataan penisilliiniyliherkkyys.

Pitkäkestoinen PPI-lääkitys kannattaa lopettaa portaittain muutaman päivän kuluessa.

arvioidaan uudelleen. Jos vaste saadaan, hoito voidaan lopettaa ja myöhemmin tarvittaessa aloittaa uudelleen. Hyviä vertailevia tutkimuksia ei ole, mutta todennäköisesti PPI:t ovat myös tässä käyttöaiheessa tehokkaampia kuin H₂-salpaajat.

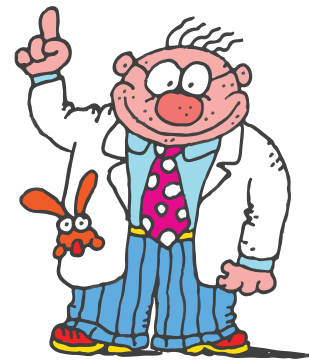
Haittavaikutukset

PPI:t ovat pääosin hyvin siedettyjä lääkkeitä, mutta erityisesti niiden pitkäaikaiskäyttöön on todettu liittyvän riskejä. PPI:n aiheuttama mahalaukun hapottomuus voi johtaa bakteerien ylikasvuun ja ravintoaineiden imeytyneeseen imeytymiseen. Jonkin verran näyttöä on C- ja B₁₂-vitamiinin imeytymisen heikkenemisestä, mutta muun muassa raudan ja magnesiumin imeytymishäiriöstä ei ole vakuuttavaa tutkimusnäyttöä.

PPI:n käyttöön on liitetty meta-analyysien perusteella lisääntynyt riski (OR 1–2) luunmurtumiin muuhun väestöön verrattuna. PPI:n käyttö voi myös altistaa *Clostridium difficile* -infektioille (OR 2,05) ja turistiripulille (OR 3,33). Laitoshoidossa olevilla, PPI:tä käyttävillä vanhuksilla on jopa todettu suurentunut kuolleisuus muihin verrattuna.

PPI:t metaboloituvat CYP2C19-entsyymien välityksellä, ja siksi niiden on epäilty heikentävän klopidogreelin aktivaatiota. PPI on lisännyt klopidogreelia saavien potilaiden uusintasydäninfarktiin riskiä 90 päivän seurannassa (OR 1,4). PPI-lääkitystä voidaan kuitenkin edelleen käyttää yhdessä klopidogreelin ja asetyyylisalisyylihapon kanssa ruoansulatuskanavan vuotokomplikaatioiden ehkäisyyn, mutta suosituksena on käyttää omepratsolin sijasta jotakin muuta PPI:tä niiden vähäisemmän CYP2C19-estovaikutuksen vuoksi (Agewall ym. 2013).

Tärkeä käytännön neuvo potilaille liittyy PPI-hoidon jälkeiseen lisääntyneeseen haponeritykseen. Kun yli 2 kuukautta kestänyt PPI-lääkitys lopetetaan, terveen mahalaukun haponeritys on ECL-solujen hyperplasian ja hypertrofian vuoksi normaalia runsaampaa jopa 2 kuukauden ajan. Tämä altistaa mahahaposta johtuvan oireiston uusimiseen ja väliaikaiseen PPI-lääkeriippuvuuteen. Siksi pitkäkestoinen lääkitys kannattaa lopettaa portaittain muutaman päivän kuluessa. ■



Kirjallisuutta

- Agewall S, ym. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013; 34(23): 1708–13, 1713a-1713b.
- Arkkila PE, ym. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(10): 2149–56.
- Arkkila PE, ym. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(1): 93–101.
- Färkkilä ym. *Gastroenterologia ja hepatologia*. *Duodecim* 2013.
- Koivisto TT, ym. Primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(9): 1009–17.
- Koivisto TT, ym. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health care based on antibiotic resistance: results of three eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(6): 773–82.
- Malmi H, ym. Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalization have markedly decreased in Finland. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(5): 496–506.
- Nissinen M. Protonipumpun estäjät lääkemarkkinoilla yli kaksi vuosikymmentä. *Duodecim* 2011; 127(8): 785–92.
- Rautelin H, Kosunen TU. *Helicobacter pylori* infection in Finland. *Ann Med* 2004; 36(2): 82–8.
- Seppälä K, ym. Cure of *Helicobacter pylori* infection in all compliant patients: report on 644 subjects. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9): 1149–50.
- Ylävatsavaivaisen potilaan tutkiminen ja hoito. Käypä hoito -suositus (päivitetty 10.6.2013). www.kaypahoito.fi.