

Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije

The potential risk of pharmacologically induced hypochlorhydria

Iva Canjuga, Dražen Zekanović, Neven Ljubičić, Tomislava Skuhala*

Sažetak

Inhibitori protonске 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, te rabeprazol za oralnu i pantoprazol za oralnu i intravensku upotrebu. Glavni mehanizam njihova djelovanja je inhibicija protonске 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 bolesnika. Zbog toga dolazi do povećane izloženosti bolesnika potencijalnim rizicima. Dugotrajna terapija IPP-ima uzrokuje hipoklorhidriju, hipergastrinemiju i proliferaciju parijetalnih stanica. Potencijalno 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 bolesnika, te njihovom edukacijom, moguće je smanjiti pojavnost rizika i stanja do kojih dovodi neprimjereno liječenje.

Cljučne riječi: inhibitori protonске pumpe, hipoklorhidrija, rizici

Summary

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. Their main mechanism of action is the inhibition of the 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. A reasonable approach to clinical indications and patients' education can minimize the potential for adverse events.

Key words: proton pump inhibitors, hypochlorhydria, risk

Med Jad 2020;50(2):87-93

* **Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“**, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju (Iva Canjuga, dr. med.; prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za internu medicinu, Odjel kardiologije i **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije (izv. prof. Dražen Zekanović, dr. med.); **Klinika za zarazne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“** (doc. dr. sc. Tomislava Skuhala, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju Vinogradska 29, 10000 Zagreb
Primljeno/*Received* 2019-08-19; Ispravljeno/*Revised* 2020-04-27; Prihvaćeno/*Accepted* 2020-04-29

Inhibitori protonske crpke (IPP) su među najčešće propisivanim lijekovima.¹ Od pojave prvog predstavnika ove skupine, omeprazola, prošlo je 30 godina. Danas su u RH dostupna još četiri lijeka iz iste skupine: esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol i pantoprazol. Djelovanje IPP-a usmjereno je na regulaciju lučenja želučane kiseline. 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.² Najčešće bolesti u kojih nalazimo poremećaj u regulaciji stvaranja i izlučivanja želučane kiseline su bolesti gastroezofagealnog refluksa, duodenalni i želučani ulkusi, lezije uzrokovane uzimanjem NSARa, Zollinger-Ellisonov sindrom (ZOS) i neulkusna dispepsija.³ Visoka prevalencija navedenih bolesti, te velika 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 bolesnika i povećati omjer štete i koristi.⁴

Farmakokinetika i farmakodinamika IPP-a

IPP-i dijele zajedničku strukturu supstituiranog benzimidazola koji se kovalentno veže na enzim H⁺/K⁺ ATPazu apikalne strane parijetalnih stanica želučane sluznice. Neovisno o podražaju koji potiče stvaranje želučane kiseline i bazalnom djelovanju, protonska pumpa odgovorna je 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). Duljina djelovanja IPP-a ovisi o tipu cisteina na koji se veže pojedini IPP. 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

Za peroralnu primjenu IPP-i nalaze se u inaktivnom obliku predlijeka koji je acidorezistentan,

produljenog vremena otpuštanja i inkapsuliran. Nakon doticaja s alkalnim medijem tankoga crijeva, predlijek se nakuplja u parijetalnim stanicama i prelazi u aktivan oblik vezan na ATPazu.⁶ Peroralni pripravci imaju relativno visoku bioraspodivnost. Za omeprazol i esomeprazol ona raste tijekom pet dana terapije, varijabilna je i često nepredvidiva.² Inhibicija stvaranja želučane kiseline je, iako spora, progresivna, te nakon duge primjene može dovesti do terapijski izazvane hipoklorhidrije.⁴ Bioraspodivnost peroralnih pripravaka lansoprazola, pantoprazola i rabeprazola jednaka je od prvog dana liječenja, što nam omogućuje bolju kontrolu i predvidivost 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. U Tablici 1 nalaze se osnove farmakokinetike pojedinih IPP-a.

Metabolizam IPP-a reguliran je sustavom citokrom P450 monooksigenaza u različitom omjeru djelovanja CYP2C19 i CYP3A4. 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 dok 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 Da bi djelovanje IPP-a bilo potpuno, važno je uzimati lijek 30 do 60 minuta prije doručka ili prvog obroka u danu, kada 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 H₂ receptora, čija se doza mora povećati nakon tri do pet dana, kako bi imali isti učinak.⁷

Tablica 1. Farmakokinetika inhibitora protonske pumpe. Preuređeno prema McQuaid (2009)⁶
Table 1 Inhibitor pharmacokinetics of the proton pump. Rearranged according to McQuaid (2009)⁶

Lijek/Medication	Bioraspodivnost (%) / Biodisposal	T _{1/2} (sati) / (hours)	T _{max} (sati) / (hours)
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

Definicija aklorhidrije i hipoklorhidrije

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*). Autoimunski gastritis upalna je bolest, često udružena s drugim autoimunskim 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

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 pojavom 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.

Učinak na metabolizam vitamina i minerala

a) Učinak na metabolizam željeza

Željezo se u hrani nalazi u dvovalentnom i trovalentnom obliku. Za resorpciju trovalentnog, feriooblika, potrebna je želučana kiselina. Aklorhidrija ili hipoklorhidrija izazvana dugoročnom primjenom IPP-a mogle bi zbog smanjene koncentracije HCl dovesti do simptoma sličnim simptomima sideropenične anemije. Provedena istraživanja pokazala su oprečne rezultate. Stewart i suradnici⁸ pratili su 109 bolesnika sa ZOS-om koji su 10 godina bili liječeni IPP-ima. Koncentracija Fe³⁺ u serumu nije bila snižena. Sarzynski i suradnici⁹ su u retrospektivnom istraživanju pokazali da su u bolesnika koji su bili liječeni

IPP-ima zabilježene snižene koncentracije hemoglobina. Jasnih preporuka vezanih za redovitu kontrolu razine željeza u bolesnika na dugotrajnoj terapiji IPP-ima nema.

b) Učinak na metabolizam magnezija

Magnezij je unutarstanični kation važan za mnoge reakcije u kojima je neizostavan ATP. Simptomi hipomagnezemije variraju, a smatra se da i mali deficit magnezija povećava rizik kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta djelujući na lijevu klijetku i disfunkciju endotela.¹⁰ Do danas je prikazano tridesetak slučajeva povezanosti hipomagnezemije i terapije IPP-ima.¹ U većine bolesnika zapaženi su istovremeno znakovi hipokalemije i hipokalcemije, od teške ataksije i parestezija do konfuznih stanja i GI simptoma. 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 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 antiaritmikima.

c) Učinak na metabolizam kalcija

Za apsorpciju kalcija izuzetno je važna regulacija koncentracije želučane kiseline. Potencijalno izravno djelovanje IPP-a na funkciju osteoklasta dovodi do poremećene resorpcije kalcija iz kostiju.¹

Yang i suradnici¹ 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. Targownik i suradnici¹¹ u svojem retrospektivnom kohortnom istraživanju povezali su rizik osteoporotičnih prijeloma kuka i duljinu kontinuirane terapije IPP-ima. Nakon sedam godina terapije rizik raste uz jasnu povezanost s hipoklorhidrijom. 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 žlijezda i sekundarni hiperparatireoidizam. FDA je 2011. godine objavila upozorenje o postojanju povećanog rizika nastanka fraktura kostiju, posebice u bolesnika koji su dulje vremenski razdoblje na terapiji IPP-ima, uz naknadno proširenje koje je obuhvatilo bezreceptne (OTC) lijekove, a uz preporuku njihova maksimalnog korištenja do tri jednogodišnja ciklusa, s trajanjem

jednog ciklusa najdulje dva tjedna.^{10,12} Poželjno je starijim bolesnicima pod rizikom, kojima je nužna terapija IPP-ima, savjetovati dijetu ili dodatke prehrani koji sadrže kalcij i vitamin D.

d) Učinak na metabolizam vitamina B12

Cijanokobalamin ili vitamin B12 sudjeluje u različitim metaboličkim i sintetskim putovima u organizmu. Manjak toga vitamina dovodi do neuroloških poremećaja i megaloblastične anemije. Za apsorpciju vitamina B12 potrebna je dovoljna količina želučane kiseline. Aktivirani pepsin cijepa veze između proteina iz hrane i vitamina B12, osiguravajući tako nesmetano vezanje za unutarnji faktor i apsorpciju u terminalnom ileumu.³

Den Elzen¹³ proveo je presječno istraživanje u kojem je sudjelovalo 125 bolesnika 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. Hipoklorhidrija može utjecati na smanjenu apsorpciju cijanokobalamina u starijih bolesnika. 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 bolesnika s gastrinomom, liječenih IPP-ima dulje od 12 mjeseci.¹⁴

Pojavnost infekcija

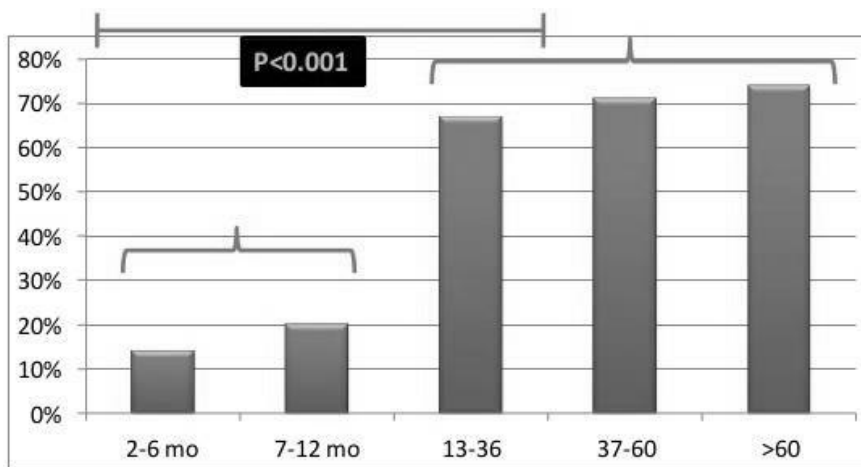
Sindrom prekomjernog prerastanja tankog crijeva bakterijama (*small intestinal bacterial overgrowth*,

SIBO) predstavlja skupinu simptoma uzrokovanih prerastanjem tankoga crijeva bakterijama, posljedično smanjenoj koncentraciji želučane kiseline. Neki od najčešćih simptoma su dijareja, 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%, ako je trajanje terapije dulje od pet godina.

a) Pojavnost enteralnih infekcija

Meta-analiza koja je uključivala hospitalizirane bolesnike 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 Preporučuje se ukinuti kontinuiranu terapiju u onih hospitaliziranih bolesnika kojima ona nije hitna ili pak 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 Analizom želučanog sadržaja hospitaliziranih bolesnika 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 bolesnika.¹⁵ Brojni su rizični čimbenici 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



Slika 1. Prevalencija SIBO-a ovisno o trajanju terapije IPP-ima. Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989).⁵ Picture 1 SIBO prevalence depending on the duration of therapy with IPP. Rearranged according to Ljubičić N, Rotković I (1989)⁵

b) Pojavnost pneumonija

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 putova. Pretpostavlja se da postoje i drugi mehanizmi kolonizacije pluća, budući da su dokazani različiti mikroorganizmi u želučanom soku i bronhoalveolarnom lavatu.¹⁴

Laheij i suradnici¹ pokazali su u svom istraživanju slučaja i kontrola, povezanost izvanbolničkih pneumonija i duljinu terapije IPP-ima. Uočen je 4,5 puta veći rizik u bolesnika na terapiji IPP-ima koja je započeta unutar 30 dana prije pojave simptoma pneumonije. Kratko razdoblje korištenja IPP-a donosi veći rizik razvoja izvanbolničke pneumonije. Isto ne vrijedi za nozokomijalne pneumonije. Naprotiv, smanjen je rizik od pneumonije u hospitaliziranih bolesnika s nazogastričnom sondom na terapiji IPP-ima. Zbog heterogenosti istraživanja provedenih na ovu temu i dalje ne možemo dokazati povezanost navedenoga. Potrebno je držati na oprezu bolesnike s povećanim rizikom obolijevanja od pneumonije; starije bolesnike s kroničnim plućnim bolestima, bolesnike na imunosupresivnoj terapiji, te one s rekurentnim pneumonijama.

Utjecaj hipoklorhidrije i aklorhidrije na sluznicu želuca i rizik od nastanka karcinoma

a) Hipergastrinemija

Razina gastrina u serumu regulirana je intragastričnim pH. Supresija lučenja želučane kiseline mijenja fiziološki inhibicijski odgovor. 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% bolesnika vrijednosti dosegnu 500 pg/ml, što diferencijalno dijagnostički može upućivati na pernicioznu anemiju ili gastrinom.⁶ Gastrin oslobađaju G-stanice želuca, dvanaesnika i gušterače, tipično nakon obroka. Djeluje kao trofički čimbenik na parijetalne i ECL-stanice, stimulirajući njihovu mitozu, te sintezu DNK, RNK i strukturnih proteina staničnih membrana.³ Djelovanje somatostatina usmjereno je na inhibiciju gastrina i histamina. Njegova se koncentracija povećava nakon uzimanja jedne doze omeprazola unutar jednoga do četiri sata.¹⁶ Dugodjelujući analog somatostatina, oktrotid, protektivno će djelovati prevenirajući bazalno

i hranom potaknuto povišenje gastrina u bolesnika na terapiji omeprazolom.¹⁷ IPP-i i hipergastrinemija povezuju se s rizikom pojave malignih promjena sluznice želuca zbog trofičke uloge gastrina. 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 Zollinger-Ellisonovu sindromu prisutna je izrazito visoka razina gastrina u serumu, no rijetko dolazi do maligne alteracije i rasta ECL-stanica.¹⁸ Brunner i suradnici¹⁹ proveli su istraživanje koje je uključivalo 142 bolesnika na kroničnoj terapiji pantoprazolom (40–160 mg/dan). Utvrdili su sigurnost, korist i dobru podnošljivost navedenoga lijeka kontinuiranom procjenom kliničkoga 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. Nisu pronađene maligne alteracije želučane sluznice. 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 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.

b) Utjecaj hipoklorhidrije i aklorhidrije na nastanak polipa želuca

Žljezdani polipi fundusa želuca najčešće se javljaju u sklopu familijarne adenomatozne polipoze (FAP) i kao posljedica dugotrajne terapije IPP-ima.³ Prevalencija polipa je 2%, a 84% nalazimo u bolesnika s FAP-om. Kronična terapija IPP-ima četiri puta povećava rizik pojavnosti fundusnih polipa, no prevalencija je i dalje niska.^{4,10} Najčešće su benigni, mali i asimptomatski, s rijetkom pojavom displazije u bolesnika s FAP-om. Polipe nalazimo neovisno o *H. pylori* infekciji.¹⁴ Prekidom terapije IPP-ima i eradikacijom *H. pylori*, ukoliko je bolesnik 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, te se stoga ne preporuča njihovo kontinuirano endoskopsko praćenje.



Slika 2. Endoskopski prikaz žljezdanih polipa fundusa želuca. Preuređeno prema Ljubičić N, Rotković I. (1989.)⁵
Picture 2 Endoscopic illustration of glandular polyp of the gastric fundus rearranged according to Ljubičić N. Rotković I (1989)⁵

Utjecaj hipoklorhidrije i aklorhidrije na bolesti jetre, bubrega, srca i demenciju

Lazarus i suradnici²⁰ proveli su opservacijsko istraživanje s ciljem povezivanja dugotrajne terapije IPP-ima i pojavnosti kronične bolesti bubrega. U istraživanju je sudjelovalo 10.482 bolesnika. Kontrolna skupina liječena je antagonistima H₂ receptora, dok su IPP-i predstavljali nezavisni čimbenik nastanka bubrežne bolesti. Pojavnost bolesti u izloženoj skupini bila je povećana za 20 do 50%. Budući da istraživanje nije randomizirano kontrolirano, veliki je broj dodatnih učinaka koji bi mogli negativno utjecati na razvoj promatrane bolesti, te je stoga potrebno utvrditi točan mehanizam nastanka bolesti bubrega i izravni utjecaj IPP-a.⁵ Veliki broj bolesnika s dijagnozom ciroze jetre, bez aktivnog gastrointestinalnog krvarenja je na terapiji IPP-ima. Hung i suradnici²² pratili su 858 bolesnika s navedenom dijagnozom unutar godinu dana, koji su bili hospitalizirani radi spontanog bakterijskog peritonitisa. IPP-i nisu djelovali negativno na mortalitet unutar 30 do 90 dana,²³ no mortalitet je povećan u vremenu između 90 do godine dana, te je stoga nužno terapiju IPP-ima u ovih bolesnika čim prije ukinuti. Kardiovaskularne bolesti, na čelu s infarktom miokarda (IM), vodeći su uzrok smrtnosti kod nas i u svijetu.³ IPP-i negativno djeluju na stvaranje dušikova monoksida (NO) i citulina, povećavajući serumsku razinu asimetričnog dimetil-arginina (ADMA) koji sudjeluje u oksidativnom oštećenju stanice i uzrokuje slabije antiaterogeno, antitrombogeno i vazodilacijsko djelovanje. Rizik IM-a povećan je 2,2 puta u općoj populaciji bez anamneze srčanih bolesti.²¹ Smanjenje kognitivnih sposobnosti i razvoj demencije potencijalno su povezani s dugotrajnom primjenom IPP-ima. Gomm i suradnici⁵ proveli su kohortno istraživanje koje je uključivalo 73.679 ljudi starijih od 75 godina bez početno vidljivih znakova demencije. Na kroničnoj

terapiji IPP-om bilo je 2950 sudionika. Nakon prilagodbe potencijalnih zbunjujućih čimbenika; dobi, spola, komorbiditeta i ostale farmakoterapije, dobiveni rezultati pokazali su značajno povišenje rizika pojave demencije, za razliku od skupine koja nije uzimala IPP-e. Također, Ariel i suradnici²⁴ u svojoj meta-analizi spominju učinak na endotel žila koji dovodi do navedenih oštećenja stanice i razvoja kardiovaskularnih bolesti. Preporučuju kratkotrajnu, i s ispravnim razlogom propisanu terapiju IPP-ima koja se s vremenom može zamijeniti antagonistima H₂ receptora i antacidima.

Zaključak

Inhibitori protonske crpke jesu i ostati će, vodeći lijekovi u simptomatskom liječenju poremećaja gornjeg gastrointestinalnog sustava, ponajprije vezanih uz prekomjerno izlučivanje želučane kiseline. 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. Ukoliko nema jasnih kliničkih indikacija, dugotrajna primjena ovih lijekova posebice može rezultirati štetnim učincima terapije i smanjenom kvalitetom života. Bolesnici koji su stariji od 65 godina ulaze u skupinu najveće izloženosti rizicima dugotrajne terapije, posebice deficitu vitamina B₁₂, obolijevanju od izvanbolničke pneumonije i enteralnih infekcija *C. difficile*. Te bolesnike treba periodično pratiti, naročito ako se radi o bolesnicima s gastrinomom, kroničnom bolesti pluća, cirozom jetre ili pak ako se radi o bolesnicima na imunosupresijskoj terapiji ili srčanim bolesnicima. Rizik od hipomagnezemije veći je u bolesnika na terapiji diureticima ili citostaticima, kao i u osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Pojavnost malignoma ne povezujemo s terapijom IPP-ima, no rast žljezdanih fundusnih polipa

doprinosi anksioznosti bolesnika i sukladno tome, češćim kontrolnim pregledima. Edukacijom bolesnika, 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 crpke.

Literatura

1. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5:219-32.
2. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2003;23:74s-80s.
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; 125:289-98.
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 Clin Pharmacol.* 2009;1067-101.
7. Yacyszyn BR, Thomson AB. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion.* 2002;66:67-78.
8. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, 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.
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;56:2349-53.
10. Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, i sur. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Medicina Fiumensis.* 2016;52:148-56.
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;179:319-26.
12. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4:125-33.
13. Den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:491-7.
14. 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.
15. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *P LoS One.* 2012;7:e50836.
16. Katagiri F, Inoue S, Itoh H, Takeyama M. Omeprazole raises somatostatin and motilin human plasma. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:370-3.
17. Meijer JL, Jansen JB, Crobach LF, Biemond I, Lamero CB. 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: 4-19.
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;36:37-47.
20. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-246.
21. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2013;128:845-853.
22. Hung TH, Tseng CW, Lee HF, Tsai CC, Tsai CC. Effect of proton pump inhibitors on mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol.* 2018;17:933-939.
23. Dam G, Vilstrup H, Andersen PK, Bossen L, Watson H, Jepsen P. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int.* 2019;39:514-522.
24. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2019; 15:214-219.

