

Ali so zaviralci protonске črpalke res varna zdravila?

Are proton pump inhibitors truly safe?

Jurij Hanžel*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2022; suplement 1: 25–27

ALI SO ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE RES VARNA ZDRAVILA?

Zaviralci protonске črpalke (ZPČ) so ena najbolj predpisovanih skupin zdravil na svetu. V Sloveniji je bilo leta 2021 izdanih 956 137 receptov za 1 772 008 škatel ZPČ (5,4 % vseh receptov oziroma 9,9 % vseh izdanih škatel zdravil), pantoprazol pa je druga najpogosteje predpisovana učinkovina za paracetamolom.

Zaradi izjemne učinkovitosti in odsotnosti resnejših stranskih učinkov se je nabor »indikacij« za ZPČ postopoma razširil na najrazličnejše slabo opredeljene težave brez prepričljive vzročne povezave z želodčno kislino. Ne glede na specialnost zdravnika, ki je predpisal ZPČ, je delež neustreznih predpisov zaskrbljujoče visok in neredko presega 50 %.

Poleg domnevnih neželenih učinkov, ki so znani že dlje časa, so bile v zadnjem času objavljene številne epidemiološke raziskave, ki so zasejale dvom o varnosti ZPČ. Predstavljam možne neželene učinke in jih ob pregledu najnovejših raziskav kritično vrednotim.

Velika večina podatkov o (ne)varnosti ZPČ izhaja iz opazovalnih epidemioloških raziskav, ki pogosto temeljijo na administrativnih bazah podatkov. Za raz-

liko od randomiziranih kontroliranih raziskav vključujejo večje število preiskovancev, trajajo dlje časa in teoretično omogočajo odkrivanje redkih povezav med spremenljivkami, ki so v randomiziranih raziskavah ostale spregledane.

Pomembna omejitev opazovalnih epidemioloških raziskav je nezmožnost ugotavljanja vzročnosti – pokažejo lahko le, ali med spremenljivkama obstaja povezava. Na prisotnost in moč povezave vplivajo moteče spremenljivke. V konkretnem primeru so to spremenljivke, ki so povezane tako z uporabo ZPČ (neodvisna spremenljivka) kot s potencialnim neželenim učinkom (odvisna spremenljivka), npr. pojavom kronične ledvične bolezni.

Britanski epidemiolog Austin Bradford Hill je leta 1965 predstavil devet načel za ugotavljanje vzročnosti, ki jih moramo upoštevati tudi v epidemioloških raziskavah o ZPČ: (1) Moč povezanosti: večja kot je moč povezanosti med dvema spremenljivkama, večja je verjetnost za vzročno zvezo. V praksi mora razmerje obetov presegati 2 ali 3, da lahko razmišljamo o vzročni zvezi; (2) Ponovljivost: verjetnost za vzročno zvezo je večja, če je bila povezanost med dvema spremenljivkama dokazana v več raziskavah različnih avtorjev v različnih populacijah; (3) Specifičnost:

*asist. dr. Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jurij.hanzel@kelj.si

če je vzrok (npr. uporaba ZPČ) redko prisoten brez posledice (npr. pojav kronične ledvične bolezni) in posledica redko prisotna brez vzroka, je verjetnost vzročne zveze velika; (4) Časovna povezanost: posledica se mora pojaviti po izpostavljenosti vzroku; (5) Biološki gradient, povezava med odmerkom in učinkom: če pogostnost pojava narašča z odmerkom in trajanjem zdravljenja z ZPČ, je verjetnost vzročne zveze velika; (6) Biološka verjetnost: verjetnost za vzročno zvezo je večja, če obstaja patofiziološki mehanizem, ki povezuje vzrok in posledico (npr. uporaba ZPČ vodi v povišanje pH želodca, absorpcija železa pa je slabša pri višjem pH); (7) Skladnost: skladnost med epidemiološkimi in vedenjem o naravnem poteku in klinični sliki bolezni povečuje verjetnost vzročne zveze; (8) Eksperimentalni dokaz: verjetnost vzročne zveze je velika, če povezanost med pojavoma dokažemo z eksperimentom (oziroma v randomizirani kontrolirani raziskavi, ki je približek eksperimenta); (9) Analogija: verjetnost vzročne zveze je večja, če ima opazovana povezava značilnosti drugih povezav, za katere je bila že ugotovljena vzročnost.

ZPČ so znan sprožilec akutnega intersticijskega nefritisa, nedavne raziskave pa kažejo tudi na povezavo med zdravljenjem z ZPČ in pojavom kronične ledvične bolezni. Medtem ko je tveganje za razvoj intersticijskega nefritisa 3–5-krat višje pri pacientih, ki so uporabljali ZPČ v primerjavi s preostalo populacijo, je presežno tveganje za razvoj kronične ledvične bolezni numerično manjše (1,2–1,5-krat), prav tako pa ni naraščalo s trajanjem uporabe ZPČ, kar govori proti vzročni povezavi.

Raziskave pri miših so pokazale, da ZPČ pospešujejo nastanek β -amiloida, obenem pa naj bi z delovanjem na protonske črpalke lizosomov preprečevali njegovo razgradnjo, kar bi teoretično lahko prispevalo k razvoju in napredovanju demence. Izsledki raziskav o pojavnosti demence pri uporabnikih ZPČ so si nasprotujoči, kjer je bila dokazana povezava, pa je bila moč povezanosti majhna, prav tako tveganje za razvoj demence ni naraščalo z odmerkom in trajanjem zdravljenja, kar kaže, da povezava ni vzročna.

Ob zdravljenju z ZPČ se zviša pH v želodcu in kompenzatorno poveča izločanje gastrina. Po podatkih raziskav na živalih lahko hipergastrinemija povzroči hiperparatiroidizem, ob slabši absorpciji vitamina B₁₂ ob višjem pH pa naraste koncentracija homocisteina, kar bi tudi lahko vplivalo na kostno gostoto. Metaanalize so pokazale, da je ob uporabi ZPČ tveganje za zlom kolka 1,25-krat povečano, za zlom vretenc pa 1,50-krat povečano, izpolnjeno pa ni bilo nobeno dodatno načelo vzročnosti. V randomiziranih raziskavah ZPČ povečanega tveganja za zlome niso ugotovili.

Želodčna kislina deluje baktericidno proti zaužitim mikrobom. Ob zdravljenju z ZPČ se spremeni črevesna mikrobiota, oba mehanizma pa bi lahko povečala verjetnost za okužbe z bakterijo *Clostridioides difficile* in druge okužbe prebavil. Povezavo med zdravljenjem z ZPČ in okužbo s *C. difficile* obravnavajo tri metaanalize, ki so pokazale 1,7-krat večje tveganje pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ. Tveganje je bilo še dodatno povečano pri bolnikih, ki so hkrati z ZPČ prejeli antibiotike. O pojavnosti okužb z bakterijami iz rodov *Salmonella* in *Campylobacter* je bilo opravljenih manj raziskav kot za *C. difficile*. V dveh metaanalizah so ugotovili znatno povečano tveganje za okužbe z bakterijami iz obeh rodov, in sicer do šestkratno.

Zvišan pH v želodcu bi lahko omogočil rast bakterij, mikroaspiracija želodčne vsebine pa bi lahko posledično privedla do pljučnice. Povezavo med uporabo ZPČ in doma pridobljenimi okužbami spodnjih dihal so ugotovili v več opazovalnih raziskavah, 1,5-krat povečano tveganje pa je potrdila tudi metaanaliza. Po podatkih velike večine raziskav je tveganje za okužbo največje v prvem mesecu ali celo prvem tednu uporabe. Na podlagi časovnega intervala med predpisom ZPČ in pojavom okužbe se zdi zelo verjetno, da so bili začetni in nespecifični simptomi okužbe dihal zmotno pripisani gastroezofagealni reflukсни bolezni.

Zavora protonskih črpalk povzroči kompenzatorno hipergastrinemijo, obenem pa ovira izločanje sluzi iz žlez v fundusu želodca. Dolgotrajno zdravljenje z ZPČ

ob okužbi z bakterijo *H. pylori* lahko poslabša gastritis in povzroči premik bakterij iz antruma v korpus ter razvoj atrofije, kar je možen patofiziološki mehanizem karcinogeneze v želodcu. Rezultati o tveganju za razvoj raka želodca ob uporabi ZPČ so si nasprotujoči, vendar večinoma ni mogoče ločiti vpliva ZPČ od vpliva *H. pylori* ter atrofije in intestinalne metaplazije želodčne sluznice, saj raziskave teh podatkov niso zbirale.

Kljub vsesplošni uporabi ZPČ podatki o njihovih neželenih učinkih slonijo skoraj izključno na opazovalnih raziskavah, ki so neprimerne za ugotavljanje vzročnosti. Ugotovljene stopnje tveganja, povezanega z uporabo ZPČ, so večinoma majhne: verjetno premajhne, da bi lahko izključili vpliv pristranosti v raziskavah. Za ZPČ, predpisan za ustrezno indikacijo, v ustreznem odmerku in trajanju lahko še vedno zagotovimo, da je varno zdravilo, za katerega korist zdravljenja presega morebitna tveganja.