

مروجی بر

عوارض جانبی مهارکننده‌های پمپ پروتون

دکتر ناهید نبات دوست

مهارکننده‌های پمپ پروتون^{*} (PPI) کاهش دهنده متغیر می‌باشد، موافقت کرده است، در حالی که بیشتر بیماران به دوره‌های زمانی طولانی‌تری برای پیش‌گیری از عود عالیم یا عوارض مربوط به بیماری نیاز دارند و از سوی دیگر، مطالعات حاکی از آن است که درصد قابل توجهی از بیماران مصرف‌کننده‌ی PPI به‌طور مقتضی و مناسبی این داروها را دریافت نمی‌کنند. به عنوان مثال، در یک مطالعه در نیوزیلند ۴۰ درصد و در مطالعه دیگری در انگلستان ۵۰ درصد بیماران بستری در بیمارستان که پی‌یو‌پی مصرف می‌کردند از مورد مصرف ضروری این داروها را داشته‌اند. در سال ۲۰۰۶ فروش اسومپرازول به‌تنهایی بالغ بر ۵

مهارکننده‌های پمپ پروتون^{*} (PPI) کاهش دهنده اسید معده بوده و به صورت گستردگی برای پیش‌گیری و درمان زخم‌های معده - دوازده‌هه ناشی از داروهای ضدالتهاب و عفونت ناشی از هلیکوبکتریلوری به کار می‌روند. اثر بخشی سریع سمیت اندک و مقدار مصرف مناسب یک یا دویار در روز موجب محبوبیت و پذیرش این گروه دارویی شده است.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) با مصرف کوتاه مدت داروهای متعلق به پی‌یو‌پی [از جمله اومپرازول (Omeprazole)، اسومپرازول (Lansoprazole)، لانسوپرازول (Esomeprazole) رابپرازول (Rabeprazole) و پتوپرازول

عارضه ۱۲ روز پس از شروع مصرف PPI و یا بروز با تاخیر ۱۲ ماهه پس از شروع PPI درمانی وجود دارد. در صورتی که فرد مصرف کننده PPI بدون علت خاصی احساس ناراحتی و کسالت داشته باشد ارزیابی کارکرد کلیوی توسط آزمون‌های کراتین سرمی و اندازه‌گیری خون یا پروتئین ادراری توصیه می‌شود. نفریت بینابینی ممکن است بدون علامت بوده و تشخیص، تنها توسط بیوپسی تایید شود. همچنین ممکن است این عرضه با سایر داروهای مثل بتا - لاتکتم، آنتی بیوتیک‌های سولفونامید مدرها، NSAIDS، سایمتیدین، آلوپورینول و ریفامپین نیز مشاهده شود، بنابراین، در صورت مصرف همزمان این داروها با PPI ارزیابی کارکرد کلیوی باید صورت گیرد.

◻ عفونت‌های تنفسی

محیط اسیدی معده با pH زیر ۴ در حالت طبیعی یک مکانیسم دفاعی در مقابل پاتوژن‌ها محسوب می‌شود، در حالی که PPI درمانی موجب افزایش pH معده و ایجاد حالت هیپوکلریدریک می‌شود و این مانع دفاعی را تغییر می‌دهد.

عفونت‌های تنفسی و افزایش پنومونی اکتسابی از محیط^{**} (CAP) از عوارض شایع PPI خصوصاً در افراد مسن می‌باشد. بیوپسی‌های مخاط معده در بیماران مصرف کننده داروهای کاهش دهنده اسید معده حضور ویروس انفلومنزای نوع B را (بدون بروز عالیم عفونت) ثابت کرده است. در این بیوپسی‌ها باکتری‌های طبیعی مربوط به دهان و حلق نیز یافت شده است. پاتوژن‌های روده‌ای نیز در حفره دهانی این افراد مشاهده شده که نشان می‌دهد افراد مذکور مستعد عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی هستند.

میلیون دلار برآورد شده است، در حالی که هنوز هم مطالعات گسترشده‌ای در رابطه با اینمی مصرف دراز مدت آن‌ها صورت نگرفته است (۱، ۲، ۳).

■ عوارض جانبی PPI

PPI معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند و بیشتر عوارض آن‌ها خفیف و گذرا است. عوارض شایع که در ۱۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود شامل سردد و اسهال، ناراحتی‌های معده - روده‌ای، بیوست و نفخ می‌باشد. عوارض نادر ولی مهم آن‌ها شامل هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپومنیزیمی، پانکراتیت سندرم استیونس - جانسون و نفریت بینابینی حاد می‌باشد. عوارضی چون پنومونی و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیشیل و عارضه اخیراً شناسایی شده افزایش خطر شکستگی استخوانی نیز به مصرف طولانی مدت آن‌ها، نسبت داده شده‌اند که در ادامه برخی از عوارض نامبرده مورد بحث قرار می‌گیرند:

◻ نفریت بینابینی حاد

نفریت بینابینی یک عارضه حساسیت مفرط جدی ولی نادر است که با مصرف PPI گزارش شده است. PPI در حال حاضر شایع‌ترین علت دارویی نفریت بینابینی در بخش‌های کلیوی بیمارستانی محسوب می‌شوند. کارکرد کلیوی معمولاً پس از قطع مصرف دارو (ولی نه در همه موارد) بهبود می‌یابد. عالیم سه‌گانه کلاسیک نفریت بینابینی یعنی تب، راش و آؤزینوفیلی غیرشایع بوده و در عوض عالیم غیراختصاصی مثل کاهش وزن بی‌قراری، کسالت، تب و تهوع مشهود می‌باشد. گزارش‌های موردنی حاکی از شروع سریع این

یابد. کولیت غشای کاذب ناشی از آن یک عارضه جدی و تهدید کننده زندگی است که عالیم آن شامل نتارژی، تب، تاکیکاردي، دردشکمی و دهیدراسيون می باشد. کولیت توکسيك نيز ممکن است بروز کند و درمان فوري برای پيش گيری از پروفوراسيون روده ضروري است. هم CDAD و هم کولیت غشای کاذب نياز به درمان با مترونیدازول يا وانکومايسين دارند (۱، ۲، ۳).

□ استئوپروز و شکستگی های استخوانی
عارضه جانبی مهمی که اخیراً شناسایی شده رابطه بین شکستگی های هیپ و PPI در مصرف طولانی مدت در افراد مسن می باشد. طبق نتایج مطالعات ۲۰۰۶ Xiaolu و همکاران که در سال ۲۰۰۶ در مجله JAMA منتشر شده است، خطر شکستگی هیپ به طور قابل توجهی در بین مصرف کنندگان طولانی مدت دوزهای بالای PPI در مقایسه با افرادی که از این داروها استفاده نمی کنند، افزایش نشان می دهد که این رابطه مثبت بین مصرف طولانی مدت PPI و شکستگی هیپ در مردان قویتر از زنان می باشد.

محیط اسیدی مجرای گوارشی، آزادسازی کلسیم یونیزه را از نمک های نامحلول کلیسم تسهیل می نماید. در خوکچه های هندی، گاسترکتومی یا مصرف اوپرمازول منجر به سوء جذب فسفات کلسیم و اختلال چگالی مینرال استخوان می شود و کاهش pH گوارشی با لاكتات رژیم غذایی این سوء جذب را در هر دو مورد برطرف می کند. در انسان هم گاسترکتومی و هم آنمی پرنیشیوز با افزایش خطر استئوپنی و شکستگی همراه هستند، هرچند باید در نظر داشت این دو حالت با مقادیر

به علاوه، کاهش هرچه بیشتر اسیدیته معده با رشد بیش از حد باکتری و افزایش خطر عفونت تنفسی همراه بوده است. نتایج یک مطالعه منتشر شده در سال ۲۰۰۴ در مجله JAMA حاکی از آن است که افزایش pH (حالت هیپوکلریدریک) نه تنها از نظر حذف پاتوژن های عامل CAP ناموفق می باشد، بلکه موجب افزایش کلونیزاسیون پاتوژن های عامل CAP نیز می شود. احتمال بروز CAP در افراد دریافت کننده PPI در حدود ۴/۵ برابر بیشتر بوده و مرگ و میر ناشی از آن در افراد مسن شایع بوده و نیاز به درمان تجمعی دارد (۱، ۲).

□ عفونت های روده ای

حالت هیپوکلریدریک معده خطر عفونت های روده ای را نیز افزایش می دهد. کلستریدیوم دیفیشیل پاتوژن مهمی است که در این شرایط معده ای رشد می یابد. این باسیل گرم مثبت بخشی از فلور طبیعی معده در ۳ درصد جمعیت بوده و تهدید کننده زندگی محسوب نمی شود (مگر در کودکان، افراد مسن و افراد دارای مشکل ایمنی). مطالعات بیمارستانی در رابطه با عفونت کلستریدیوم دیفیشیل حاکی از نقش PPI درمانی به عنوان یک عامل خطر می باشد. نتایج برخی مطالعات کنترل شده در افراد مسن حاکی از افزایش خطر عفونت با کمپیلو باکتر بوده و شیوع موارد جدید و گونه جهش یافته کستریدیوم دیفیشیل نیز گزارش شده که باید در افراد پر خطر نظری افراد مسن مورد توجه قرار گیرد.

عالیم بیماری همراه با کلستریدیوم دیفیشیل شامل اسهال آبکی، تب، تهوع و کاهش اشتها می باشد که می تواند چند روز ادامه

که نیاز به محیط اسیدی برای انحلال ندارد به حداقل برسد (۵).

□ سوء جذب ویتامین C

ویتامین C در pH خنثی یا قیلیایی ناپایدار است و تحت دناتوراسیون غیرقابل برگشت قرار می‌گیرد. Henry و همکاران نشان داده‌اند که مصرف ۴۰mg/day اومپرازول بهمدت یک ماه با دوز کامل اومپرازول، جذب کلسیم موجود در شیر و پنیر را کاهش نمی‌دهد ولی در یک مطالعه روی گروهی از زنان بالای ۶۵ سال اومپرازول بهطور چشم‌گیری جذب کربنات کلسیم (ملح نامحلول کلسیم) را کاهش داد.

در مجموع دو مکانیسم برای توجیه تاثیر PPI بر شکستگی‌های استخوان پیشنهاد شده است: اول این که به‌نظر می‌رسد اسید معده به انحلال ترکیبات کلسیم برای جذب کمک می‌کند، در حالی که PPI اسید معده را کاهش می‌دهد. مکانیسم دوم که تحت بررسی است با فعالیت جذب استخوانی استئوکلاست ارتباط دارد. استئوکلاست‌ها تولید اسید می‌کنند که جهت تجزیه نمودن استخوان قدیمی و بازسازی استخوان جدید به کار گرفته می‌شود. بدون فعالیت استئوکلاست‌ها، استخوان جدید جایگزین استخوان قدیمی نشده و فرد مستعد شکستگی استخوان می‌شود (۱، ۵).

از آن‌جا که استئوپروز یک عاشه تهدیدکننده در ۵۵ درصد جمعیت سنی بالای ۵۵ سال محسوب می‌شود تا انجام تحقیقات بیشتر، YU-Xiao و همکاران توصیه می‌کنند بیماران که طولانی مدت دریافت می‌دارند از نظر چگالی استخوانی پایش شده و اهمیت افزایش مصرف کلسیم در افراد مسن مورد توجه قرار گیرد. خطر بروز این عارضه جانبی می‌تواند با دریافت کلسیم سیترات

کبدی ندارند، در حالی که اومپرازول یک اثر منفی بر رژنراسیون کبدی اعمال می‌کند (۷).

□ آسیب چشمی

آسیب چشمی با مصرف داخل وریدی دوزهای بالای اومپرازول گزارش شده بود، هرچند یک مطالعه فارماکوایپدمیولوژیک در یک جمعیت ۹۵۰۰۰ نفری چنین رابطه‌ای را پیدا نکرد. با این حال اخیراً در یک مرکز پایش عوارض دارویی ۹ مورد اختلال بینایی همراه با مصرف اومپرازول ثبت شده که در ۶ مورد آن نوروپاتی بینایی ایسکمیک غیرقابل برگشت تایید گردیده است. موارد مشابهی با پنتوپرازول نیز گزارش شده است. مطالعات پیش بالینی با لانسوپرازول آسیب عصبی ایسکمیک را در حیوانات نشان داده بود. این مشاهدات حاکی از وجود احتمالی یک مکانیسم مشترک وابسته به مهار ATPase می‌باشد. به نظر می‌رسد اثر PPI اثراً اختصاصی تنها بر H^+ و K^+ معدی نداشته باشند به طوری که اومپرازول در موش صحرایی با کاهش فعالیت ATPase موجب مهار ترشح مایع مغزی - نخاعی و همچنین کاهش کارکرد کلیوی و نفریت بینایی می‌شود و بهمین منوال ممکن است با انسداد ATPase، H^+ و K^+ در سلول‌های عضله صاف عروقی و کاهش pH داخل سلولی موجب انقباض عروقی و در نهایت، ایسکمی در عروقی نظیر عروق رتینال شود. عوارض جانبی دیگری چون درد سینه همراه با آنژین و افزایش فشارخون نیز با مصرف اومپرازول گزارش شده‌اند (۸).

از سوی دیگر، در گزارش‌های موردي می‌توان بهمواردي چون عارضه ژينکوماستی در مردان اشاره

غذاها توسط معده تسهیل می‌یابد. اثر PPI درمانی بر زیست فراهمی مینرال‌ها و ویتامین‌ها مورد مطالعه وسیعی قرار نگرفته است. هرچند مطالعات تاکنون نشان داده‌اند که تنها بیمارانی نظیر افراد مبتلا به سندروم زولینگر - الیسون که به مدت طولانی تحت درمان کاهش اسید هستند، در معرض خطر بروز کمبود B12 می‌باشند (۳).

□ هیپرگاسترینی

صرف طولانی مدت PPI منجر به هیپرگاسترینی در بیش‌تر بیماران می‌شود. غلظت گاسترین در این حالت معمولاً کمتر از ۴ برابر بالاترین حد طبیعی بوده و سریعاً پس از قطع مصرف PPI به حد طبیعی بر می‌گردد. غلظت‌های زیاد ممکن است در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک و عفونت با هلیکو باکتر پیلوری دیده شود. در این بیماران ممکن است خصوصاً هیپرپلازی سلول شبه انترکرومافین مشاهده شود. با این حال علیرغم توجه به خطر بروز سرطان معده و شیوع پولیپ‌های غده فوندیک در اثر هیپرگاسترینی طولانی مدت، گزارش‌های موردی از دیس‌پلازی یا بروز کارسینوبیید وجود ندارد (۳).

□ اثر منفی بر رژنراسیون کبدی

کبد برای انجام فرایندهای مهمی از جمله کلیرنس ترکیبات اندوژن، سنتز ماکرو ملکول‌ها و فرایندهای بیوترانسفورماتیون حیاتی است، بنابراین ظرفیت بازسازی آن حائز اهمیت می‌باشد. Fehmi و همکاران در ترکیه در مطالعه‌ای اثر PPI را بر رژنراسیون کبدی به دنبال هپاتکتونی پارشیال در رت‌ها بررسی کرده‌اند که نتایج آن نشان می‌دهد لانسوپرازول و پنتوپرازول اثری بر رژنراسیون

شده است که در بیشتر موارد با قطع مصرف دارو قابل برگشت بوده است (۹).

کرد که با مصرف وسیع این داروها بروز می‌کند و توسط سیستم فارماکوویژیلانس اسپانیا گزارش

زیرنویس‌ها

***PPIS** : Proton Pump Inhibitors

****CAP** : Community Acquired Pneumonia

*****CDAD** : C. difficile Associated Disease

منابع

1. Schuler A. Risks Versus benefits of long-term Proton Pump inhibitor therapy in the elderly. Geriatric Nursing 2007; 28: 229-225
2. Forgacs I. Loganayagam A. Over prescribing Proton Pump inhibitors. Br Med J 2008; 336: 2-3.
3. AL-Sohaily S. Long-term management of patients taking Proton inhibitors. Australian Prescriber 2008; 31: 5-7.
4. Interstitial nephritis with the proton pump inhibitors. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2003; 22:2
5. Yang Y, Lewis J., Epsteinin S. Metz D. Long -term proton pump inhibitor therapy and risk of hip Fracture. J Am Med Assoc 2006; 296: 2947-2953
6. Henry EB. Carswell A. Wirz A. Fyffe V. McColl KEL. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary Vitamin C. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 539-545.
7. Fehmi H. Effect of proton proton pump inhibitors on hepatic regeneration. Br Med J, 2006; 38: 322-328.
8. Schanhofer PS. Werner B. Troger U. Ocular damage associated with proton pump inhibitors. Br Med J 1997; 314: 1805
9. Carvajal A. Gynaecomastia associted with pump inhibitors : A case series from the Spanish pharmacovigilance system. Drug Safety 2007; 30: 527-531

