

Prootonpumba inhibiitoritest



Katrin Keerma

arst-resident sisehaiguste ja
kliinilise farmakoloogia erialal

SA TÜ Kliinikum,
Tartu Ülikool

Prootonpumba inhibiitorid (PPI) on maomahla sekretsiooni inhibeerivad ravimid, mis on kasutust leidnud peamiselt peptilise haavandi, gastroösofagealse refluksi, Zollin-

ger-Ellisoni sündroomi ja düspeptiliste vaevuste ravis.

Prootonpumba inhibiitorite paiknemine Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) anatoomilis-terapeutilise klassifikatsiooni (ATC) puul on esitatud tabelis 1.

Esimene PPI – omeprasool avastati 1979. aastal ning ravim tõestas mao liighappesusega seotud haiguste ravis võrreldes histamiin2-retseptori antagonistidega (H2RA) selget paremust. 1988. aastal alustati omeprasooli turustamisega müüginime Losec all Euroopas ja 1990. aastal Priloseci nime all Ameerika Ühendriikides.⁽³⁾ Omeprasool kuulub jätkuvalt WHO hädavajalike ravimite loetellu (*WHO Model List of Essential Medicines*), mis kujutab endast

nimekirja ravimitest, mis on vajalikud tervishoiu põhivajaduste katmiseks, olles meditsiinilisest aspektist kõige efektiivsemad, kuid seejuures ka turvalised ja kulutõhusad.⁽⁷⁾ PPI-de puhul on tõestust leidnud, et patsiendid taluvad ravi hästi, ravimitel on suurepärane ohutusprofiil ja parem maohappe sekretsiooni pärssiv toime kui H2RA-l ja antatsiididel.⁽⁸⁾

Tänaseks registreeritud prootonpumba inhibiitorid ja olukord Eestis

Ülemaailmselt on registreeritud kaheksa PPI-d: omeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool, esomeprasool, dekslansoprasool, vonoprasaan ja deksrabeprasool. Eestis on patsientidele laialdaselt



Tabel 1. Prootonpumba inhibiitorite asukoht Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) anatoomilis-terapeutilise klassifikatsiooni (ATC) puul:

A seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained;

A02 maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained;

A02B peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavate ravimid;

A02BC prootonpumba inhibiitorid

A02BC01 omeprasool;

A02BC02 pantoprasool;

A02BC03 lansoprasool;

A02BC04 rabepprasool;

A02BC05 esomeprasool;

A02BC06 deklansoprasool;

A02BC07 deksrabepprasool;

A02BC08 vonoprasaan

kättesaadavad omeprasool, esomeprasool ja pantoprasool. Lisaks on 2020. aasta I kvartalis müüdnud ka lansoprasooli – kokku 7 pakendit (väikeses koguses ka 2017. a), ja vonoprasaani – 2 pakendit, mida on varasemalt küll riiki sisse toodud, kuid mis ei ole jõudnud apteekidele hulgemüügiks. Lisaks eespool toodule on Euroopa Liidus tsentraalselt omistatud müügiluba ka rabepprasoolile – viimane Eestis kättesaadav ei ole.

2015. aastal Ravimiameti poolt avaldatud ravimimüügi andmete alusel oli ülihappesuse vastaste ravimite kasutamine perioodil 1994–2013 suurenenud ligikaudu kümme korda, H2RA tarvitamine paralleelselt aga vähenenud.⁽⁴⁾ 2013. aastal tarvitas Eestis hinnanguliselt 31,2 elanikku tuhandest igapäevaselt (31,2 DPD/1000/ööpäevas) mõnda prootonpumba inhibiitorit.⁽⁴⁾ Tabelis 2 on ära toodud maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavate ravimite statistika Eestis aastatel 1995–2019 esitatuna päevadooside arvuna tuhande elaniku kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas).^(4, 5, 6) Joonisel 1 on esitatud prootonpumba inhibiitorite kasutamise trendid Eestis perioodil 1994–2019.^(4, 5, 6)

Toimemehhanismist ja farmakokineetikast

PPI-d on bensimidasooli derivaadid, erinevad püridiini ja/või ben-

simidasooli ringis paikneva agensi osas, kuid on oma farmakoloogiliselt omadustelt märkimisväärselt sarnased, v.a vonoprasaan, mis on oma klassi esimene kaalium-konkureeriv maohappe blokaator – olles PPI-de hulgas esimene sellelaadne. Tegemist on eelravimitega, mis vajavad aktiivse ravimvormi tekkeks süsteemse imendumise järgselt mao parietaalrakkude happelist keskkonda.^(2, 8) Keemiliselt on tegemist membraane läbivate, happete tundlike nõrkade alustega, mis vajavad spetsiaalset ümbrist (gastroresistentsed tabletid, želatiinkapslid, kaetud graanulid), vältimaks ravimvormi enneaegset lagunemist. Suukaudselt manustatavad PPI-d imenduvad peensoole proksimaalses osas ja süsteemsesse vereringesse jõudnuna suunduvad oma toimekohta – maohapet sekreteerivate parietaalrakkude kanalikesse. Toimekohas lagundatakse kiraalne sulfoksiidside (v.a esomeprasool, deklansoprasool, mis on mittekiraalsed), moodustunud ühend seondub seejärel kovalentselt tsüsteinijääkidele H⁺/K⁺ ATPaasil, inhibeerides happe sekretsiooni seni, kuni sünteesitakse uus H⁺/K⁺ATPaas – keskmiselt 36 tundi.⁽⁸⁾ Selleks, et PPI saaks toimida, on vajalik aktiivse metaboliidi seondumine aktiivse H⁺/K⁺ATPaasiga – viimane toimub aga vaid toidu toimetel.⁽⁸⁾ Iga söögikorra aktiveerub maos vaid ligemale

2/3 seal paiknevatest parietaalrakkudest ning nendes asuvatest H⁺/K⁺ATPaasidest, mis seletab asjaolu, miks ühekordne ravimdoos on suuteline inhibeerima vaid kolmandiku pumpadest. Tabelis 3 on ära toodud prootonpumba inhibiitorite farmakokineetilised aspektid.

Kõrvaltoimed ja riskid pikaajasel kasutamisel

Prootonpumba inhibiitorite kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, -puhitus ja -lahtisus. Müügile tulemise järgselt on sagedamini teatatud ka alljärgnevatest võimalikest kõrvaltoimetest: lihas- ja liigesvalud, peavalu, interstitsiaalne nefriit ja nahalööbed. Täpsem info kõrvaltoimete ja nende esinemissageduse kohta on leitav ravimiinfo kokkuvõttest (SmPC) veebiaadressil www.ravimiregister.ee.

Ravi korral prootonpumba inhibiitoritega on näidatud seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*'i põhjustatud gastroenteriidi riski vähest tõusu, mille osas enim ohustatud on eelkõige eakad ja pikaajalisel PPI-ravil olevad isikud.^(34–40)

Kirjanduses on leida lisaks mitmeid uuringuid ja viiteid võimalikule seosele PPI-de kasutamise ning hingamisteede infektsioonide, eelkõige pneumoonia, vahel. Sultan koos kolleegidega viis läbi metaanalüüsi, kuhu kaasati 7 randomee-

Tabel 2. Maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavate ravimite statistika Eestis aastatel 1995–2019. Ravimite kasutamise statistika on esitatud päevadooside arvuna tuhande elaniku kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäevas) ^[4,5,6]

ATC rühm	Toimeaine(d)	1995	2000	2005	2010	2015	2019
A02	MAOMAHLA HAPPEUSEGA SEOTUD HÄIRETE RAVIKS KASUTATAVAD AINED	4,47	11,04	16,00	24,52	43,45	56,22
A02A	ANTATSIIDID	0,60	0,89	0,97	0,87	1,02	1,19
A02B	PEPTILISE HAAVANDI JA GASTROÖSOFAGEAALSE REFLUKSHAIGUSE RAVIKS KASUTATAVAD AINED	3,87	10,15	15,03	23,65	42,43	55,03
A02BA	H2-retseptori antagonistid	3,65	9,53	8,98	5,33	2,64	1,34
A02BB	Prostaglandiinid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
A02BC	Prootonpumba inhibiitorid	0,11	0,57	6,02	18,32	39,79	53,67
A02BC01	omeprasool	0,11	0,54	5,29	14,32	26,25	29,33
A02BC02	pantoprasool			0,03	2,07	7,34	13,40
A02BC03	lansoprasool					<0,01	<0,01
A02BC04	rabepprasool		0,03				
A02BC05	esomeprasool			0,70	1,93	6,20	10,94
A02BC08	vonoprasaan						<0,01
A02BX	Teised peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained	0,11	0,05	0,03	0,00	0,00	0,00

ritud kliinilist uuringut, mille põhjal uuringurühm järeldas, et kuigi trend sagenenud hingamisteede infektsioonideks hospitaliseeritud PPI-d tarvitanud patsientidel oli olemas, ei saavutanud see statistilist olulisust (OR 1,42, 95% CI 0,86 – 2,35; P=0,17).⁽⁴¹⁾ Hingamisteede infektsioonid võimaliku kõrvaltoimena ja/või riskina ei ole seni ära toodud ka ühegi PPI ravimiinfo kokkuvõttes.^(34–38)

PPI-de ravimiinfo kokkuvõttes on alalõigus 4.4. „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ mainitud võimalikku riski vitamiin B12 vähenenud imendumiseks ravimist põhjustatud hüpo- või akloorhüdria tingimustes, mida on oluline silmas pidada eelkõige pikaajalisel ravil viibivate, vähenenud depooga või teadaolevate riskiteguritega isikute puhul.^(34–38) Teisalt järeldas Ito kolleegidega oma 2010. aasta süstemaatilise ülevaateartikli põhjal (n=855, 1 prospektiivne, 2 ristlabilõikelist, 1 longitudinaalne, 1 juhtumikontrolluuringut), et kuigi mitmed uuringud viitavad võimalikule seo-

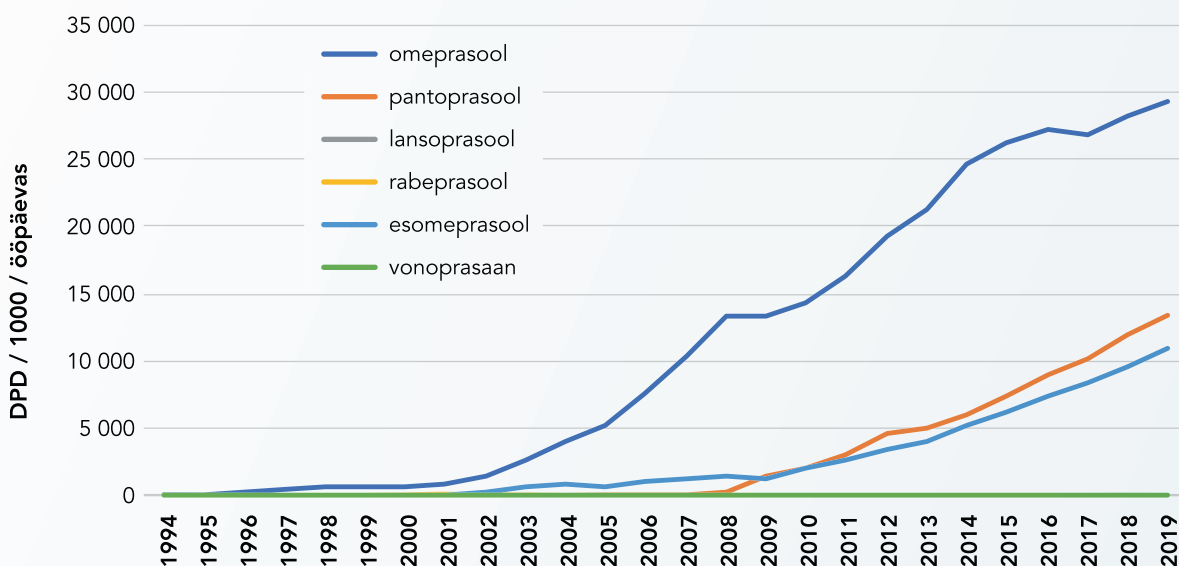
sele maohappe sekretsiooni pärssivate ravimite, eelkõige PPI-de pikaajalise tarvitamise ja vitamiin B12 madalama taseme ning suurenenud vitamiin B12 defitsiidi vahel eelkõige eakatel, puudub käesoleval hetkel siiski kindel tõendus põhjus, mistõttu soovitusi vitamiin B12 taseme sagedasemaks jälgimiseks ning lisamanustamiseks ei saanud uurijate hinnangul anda.⁽³¹⁾ Pikaajaliselt PPI-sid tarvitavate isikute puhul tuleks kirjeldatud riskile siiski aeg-ajalt tähelepanu juhtida.

PPI-de kasutamisega seotud hüpomagneesemiat on teada antud < 25 juhul.⁽³²⁾ Mackay kolleegidega leidis 10 patsiendi andmeid analüüsides (n=10, vanus 68,8 +/- 8,6, keskmine PPI ravi kestvus 8,3 +/- 3,5 aastat, 8 samaaegsel diureetilisel ravil), et PPI-de pikaajaline kasutamine võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneesemiat, mis senistele andmetele tuginedes PPI-ga ravi lõpetamise järel taandub.⁽³³⁾ Hüpomagneesemia mehhanism kaasuva PPI-ravi foonil on hetkel veel ebaselge, kuid potentsiaalset kõrvaltoimet

peetakse grupipõhiseks.⁽³²⁾ PPI-de SmPC alalõigus 4.4. „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“ peetakse riski suhtes oluliseks kasutuskustust alates 3 kuust (enamasti 12 kuud) ning ühtlasi on soovitatud pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või nendel, kes kasutavad PPI-d kombinatsioonis digoksiini või hüpomagneesemiat tekitavate ravimitega (nt diureetikumid), magneesiumitaseme määramist seerumis enne PPI ravi alustamist ning regulaarselt selle järel.^(34–38)

On jõutud järeldusele, et PPI-de – eriti suurte annuste ja >1 aasta kasutamise korral – võib mõõdukalt suurenedes vaagnaluu, randmelu- ja lülisambamurdude risk, peamiselt eakatel patsientidel või teiste teadaolevate riskifaktorite olemasolul.^(34–38) Olles grupipõhine efekt, on sellekohane teave leitav iga PPI SmPC-s, sealjuures on vaatlusuuringute põhjal järeldatud, et üldine luumurdude risk võib kõrgeneda 10...40% võrra, olles tõenäoliselt mõjutatud muudest riskifaktoritest.^(34–38) Isikud, kellel esinevad osteoporoosi riskifaktorid, peak-

Joonis 1. Prootonpumba inhibiitorite kasutamise statistika Eestis perioodil 1994–2019^[4,5,6]



sid saada piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.^(34–38)

Võrreldes eespool nimetatud võimalike riskide ja kõrvaltoimetega, on oluliselt vähem levinud teave PPI-de foonil kujuneva naha alaägeda erütematoosse luupuse kohta. Kirjeldatud risk on Euroopa Ravimiameti Ravimiohutuse Komitee (PRAC) ja Inimravimite Komitee (CHMP) poolt hinnatud piisavaks, lisamaks seda SmPCsse.^(34–38)

Olulisemad ravim-ravim interaktsioonid

Maohappe pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumba inhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist. Omeprasool ja selle S-isomeer – esomeprasool, metaboliseeruvad peaaegu täielikult CYP2C19 poolt, tekitades suurima potentsiaali PPI-de hulgas erinevateks ravim-ravim interaktsioonideks, millest olulisemaiks peetakse potentsiaalset koosmõju klopidoogreeliga. Rabeprasool, lansoprasool ja dekslansoprasool metaboliseeritakse samuti CYP2C19 poolt, kuid omades arvestata-

vat afiinsust ka CYP3A4-le, on ravim-ravim interaktsioonid kliiniliselt vähem olulised. Pantoprasool lagundatakse peamiselt CYP2C19 O-demetüleerimise ja sulfaadi konjugeerimisega, millest tulenevalt omab pantoprasool PPI-de hulgas madalaimat potentsiaali CYP450 isoensüümide indutseerimiseks või inhabeerimiseks. Mõned allikad soovivad eelistada tingimustes, kus ravim-ravim interaktsioonid on potentsiaalselt kliiniliselt olulised, nt klopidoogreeli tarvitavatel isikutel, kas pantoprasooli, lansoprasooli või dekslansoprasooli – Eesti tingimustele kohandades pantoprasooli.⁽⁸⁾

Klopidoogreeli ja PPI-de, eelkõige omeprasooli ja esomeprasooli puhul ei ole ravim-ravim interaktsiooni kliiniline olulisus lõpuni selge, mistõttu tuleks kõnealust kombinatsiooni võimalusel vältida. Ravi juhtimisel on heaks tavaks saanud ravimi toimeefekti hindamine üle P2Y12-retseptorite blokaadi hindamise PFA-P2Y12 analüüsi põhjal, kus väärtus > 106 sekundit viitab trombotsüütide P2Y12 retseptorite blokeeritusele ning ravimi toimimisele.⁽⁴³⁾

Prootonpumba inhibiitorite kliinilised kasutusala

Peptilise haavandi ravi ja retsidiivide vältimine. Kliinilises praktikas ning ametliku näidustuse alusel on peptilise haavandi ravis esmavalikuks PPI-d planeeritava ravikestvusega 8 nädalat, vajadusel kauem. Tuginedes arvukatele kliinilistele uuringutele, on PPI-d võrreldes H2RA-ga peptilise haavandi ravis järjepidevalt näidanud kõrgemat paranemismäära. Nii näiteks metaanalüüs, mis hõlmas 30 topeltpimedat prospektiivset kliinilist uuringut, kus võrreldi omavahel kas omeprasooli (20 mg päevas) ranitidiiniga või tsimetidiiniga, näidati omeprasoolil duodenaalhaavandi ravis 15,2% ($p < 0,001$) ja maohaavandi ravis 9,9% ($p < 0,005$) suuremat terapeutilist kasu vaid 2-nädalase ravi järel.⁽⁹⁾ Samuti on omeprasool näidanud terapeutilist paremust ka 384 randomeeritud kontrollitud uuringul ($n = 44\,870$) põhineva metaanalüüsi andmetel, kus omeprasool oli haavandi paranemise saavutamisel võrreldes H2Raga efektiivsem ($p = 0,001$), vastavalt 80,8% ja 74,7%.^(8, 10) Sarnaseid tulemusi on näidatud ka lansoprasooliga,^(8, 11) rabeprasooliga^(8, 12)

Tabel 3. Prootonpumba inhibiitorite farmakokineetilised parameetrid^[8]

	Omepra-sool	Esomepra-sool	Lansopra-sool	Dekslan-soprasool	Pantopra-sool	Rabepra-sool	Vonopra-saan
Biosaadavus, %	30-40	64-90	80-85	-	77	52	teadmata
Tmax, t	0,5-3,5	1,5	1,7	1,2, 4,5	2-3	2-5	1,5-2
Valkseonduvus, %	95	97	97	96	1-1,9	1-2	80
Poolväärtusaeg, t	0,5-1	1-1,5	1,6	1-2	1-1,9	1-2	7.7
Eritumine, primaarne	hepaatiline	hepaatiline	hepaatiline	hepaatiline	hepaatiline	hepaatiline	hepaatiline
Metabolism maksas	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19, CYP3A4	CYP2C19	CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19

ja pantoprasooliga^(8,13) – kinnitades PPI-de klassiefekti. Kuigi kliinilistes uuringutes on kasutatud säilitusravi haavandi diagnoosimise järgselt kuni 12 kuu jooksul, ei ole ideaalne ravikestvus olemasolevate andmete põhjal teada.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite verejooksu retsidiivi vältimine. Cochrane'i süstemaatilise ülevaate (andmebaasid CENTRAK, MEDLINE, EMBASE, CINAHL), haarates perioodi kuni 2008. aastani ning 6 RCT kogupopulatsiooniga 2223 uuritavat, põhjal ei tuvastatud statistiliselt olulist erinevust ei suremuses, korduvate verejooksude sageduses ega operatiivse ravi vajaduses isikute vahel, kellele eelnevalt manustati i/v PPI-d võrreldes nende uuritavatega, kellele seda ei tehtud.⁽¹⁴⁾ Koondatud andmete suremuskordajad olid vastavalt 6,1% ja 5,5% (OR 1,12; 95% CI 0,71–1,73), korduva veritsuse sagedus vastavalt 13,9% ja 16,6% (OR 0,81; 95% CI 0,61–1,09), operatiivse ravi vajadus 9,9% ja 10,2% (OR 0,96 & CI 0,68–1,35).⁽¹⁴⁾ Teisalt, endoskoopilisele uuringule eelnev PPI manustamine vähendas terapeutilise endoskoopia vajadust esmasel endoskoopial, vastavalt 8,6% ja 11,7% (OR 0,68; 95% CI 0,50–0,93).⁽¹⁴⁾ Siiski oli näha, et eelnevalt PPI-d saanud uuritavate hulgas oli esmasel endoskoopial olulisel määral vähem kõrge veritsusriskiga koldeid Forresti klassifikatsiooni alusel (37,2% vs. 46,5%;

OR 0,67, 95% CI 0,54–0,84).^(8,14) Metaanalüüs, mis vaatles endoskoopiale järgnevat 72-tunnise kestvusega intravenoosset PPI ravi (80 mg i/v boolus sellele järgneva i/v 8 mg/tunnis) tõestas korduvate verejooksude olulist vähenemist (NNT=12) neil, kel tuvastati esmasel uuringul kõrge veritsusriskiga limaskestast kahjustus.⁽¹⁵⁾ Põhjuseks on tõenäoliselt nii happelise labiilsete antibiootikumide suurem biosaadavus PPI-de toimele⁽¹⁷⁾ kui ka PPI-de otsene inhibeeriv toime *Helicobacter pylori* kasvule.⁽¹⁸⁾ SmPC alusel on ametlikult näidustatud pärast ägedate veritsevate mao- või kaksteistsõrmikuhaavandite tõttu tehtud terapeutilist endoskoopiat vaid esomeprasooli süstelahusena järgmise skeemi alusel: 80 mg boolusinfusioonina manustatuna 30 minuti jooksul, seejärel intravenoosse püsiinfusioonina 8 mg tunnis 3 päeva (72 tundi) jooksul.^(34–38, 44)

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamise seotud maohaavandite ravi ning mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi profülaktika riskipatsientidel. Ehkki mittesteroidsete põletikuvastased ained (MSPVA) on efektiivsed valu ravimisel ja on üldiselt hästi talutavad, seostatakse nende kasutamist potentsiaalselt oluliste kahjulike mõjudega (düspepsia, seedetrakti haavandid ja verejooks). MSPVA-sid pikaajaliselt võtvatel inimestel põhjustavad ravimid düspepsiat ja haavandtõve sümpt-

tomeid hinnanguliselt vastavalt kuni 50% ja 20% tarvitajatest.⁽²¹⁾ Tamura koos kolleegidega teostas 150 asümptomaatilisel vähemalt 3 kuu jooksul igapäevaselt aspiriini tarvitanud inimesel gastroskopia, nende hulgas 53 patsienti 150-st tarvitasid paralleelselt PPI-d.⁽²⁰⁾ Prospektiivse vaatlusuringu tulemused olid järgmised: gastroduodenaalne haavand ja/või erosioon tuvastati 37,3% (haavand 4%, erosioon 34,0%).⁽²⁰⁾ Ühe muutujaga logistilise regressiooni analüüs näitas, et PPI paralleelne tarvitamine aspiriiniga oli negatiivselt seotud gastroduodenaalse haavandi / erosiooni esinemisega (OR 0,35, 95% CI 0,17–0,75, p=0,007).⁽²⁰⁾ PPI-d tarvitanud uuritavate hulgas ei esinenud maohaavandit; 11 indiviidil, kes tarvitasid standardannuses PPI-d, esines gastroduodenaalseid erosioone võrreldes 42 madalas annuses PPI-d tarvitavaga vähem (0% vs. 28,6%, p=0,52).⁽²⁰⁾ Scheiman koos kolleegidega viis läbi kaks topeltpimedat kontrollitud randomeeritud uuringut: VENUS (USAs) ja PLUTO (rahvusvaheline), kaasates 14 229 igapäevaselt MSPVA-d tarvitavat inimest (VENUS n=844, PLUTO n=585), kes randomeeriti alljärgnevalt: esomeprasool 20 mg, esomeprasool 40 mg ja platseebo, ravi kestvusega 6 kuud.⁽²²⁾ VENUS-uuringus oli haavandi teke sagedus 20,4% platseebo, 5,3% esomeprasool 20 mg (p<0,001) ning 4,7% esomeprasool 40 mg (p<0,0001) gru-



pis.⁽²²⁾ PLUTO kliinilise uuringu grupis olid vastavad numbrilised väärtused alljärgnevad: 12,3%, 5,2% ($p=0,018$) ja 4,4% ($p=0,007$).⁽²²⁾ Märkimisväärne haavandi esinemise sageduse langus oli täheldatav nii mitteselektiivsete MSPVA-de kui ka CO_2 -inhibiitorid tarvitatud uuritavate hulgas.⁽²²⁾ MSPVA-indutseeritud haavandite ravis kasutatavad PPI-de annused on võrdväärsed peptiliste haavandite ravis kasutatavate doosidega, haavandite ennetuse eesmärgil on kliiniliselt põhjendatud vaid madalas doosis PPI-de määramine riskirühmale – ravi kestvuse määramisel lähtutakse MSPVA kasutamise kestvusest.

***Helicobacter pylori* eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel koos sobivate antibiootikumidega.** Olemasolevale teaduspõhisele informatsioonile tuginedes tagab PPI kaasamine *Helicobacter pylori* eradikatsiooni raviskeemi, nii kolmik- kui nelikravis sünergilise efekti, olles märkimisväärselt tõhusam kui H2RA-d samadel tingimustel.⁽¹⁶⁾

Erosiivse refluksösofagiidi ravi ja retsidiivide ennetamine. PPI tüüpilise doosina manustatuna on tõestanud erosiivse ösofagiidi puhul efektiivsust nii paranemisel kui ka sümptomite remissioonil. Cochrane'i süstemaatilise ülevaate põhjal, millesse kaasati 134 kliinilist uuringut ($n=36\,978$), tagavad PPI-d refluksösofagiidi ägeda faasi ravis kiirema paranemise ning remissiooni võrreldes H2RA-ga ja/või prokineetikumidega.⁽²⁴⁾ Lisaks on omeprasool näidanud märkimisväärselt efektiivsust ka paranemise säilitamisel refluksösofagiidi puhul – antud seisukoht tugineb suuresti 1995. aastal NEJM-is avaldatud prospektiivse uuringu andmetel, mis hõlmas 175 uuritavat, kes randomiseeriti ühte alljärgnevatest ravigruppidest pärast seda, kui omeprasooliga $40\text{ mg} \times 1$ oli saavutatud esmane tervenemine ösofagiidist: tsisapriid $10\text{ mg} \times 3$, ranitidiin $150\text{ mg} \times 3$, omeprasool

$20\text{ mg} \times 1$ või antisekretoorne agens tsisapriidiga.⁽²⁵⁾ 12-kuulise säilitusravi järel oli omeprasool kas monoterapiana või kombinatsioonis tsisapriidiga selgelt ülemuslik nii endoskoopiliselt tuvastatud remissiooni säilitamisel võrreldes ranitidiini ($p<0,001$), tsisapriidi ($p=0,003$) ja ranitidiini kombinatsioonis tsisapriidiga ($p=0,03$).⁽²⁵⁾

Gastroösofageaalse reflukshaiguse (GERD) sümptomaatiline ravi. GERD-i puhul on ravi eesmärkideks leevendada kaebusi, vähendada retsidiivide esinemissagedust, soodustada limaskestast paranemist ja vältida haiguse kaugtüsistusi.⁽¹⁾ Maohappe produktsiooni pärssimine on GERD-i ravi alustalaks ning PPI-d võimaldavad suurimat kaebuste leevenemist ning kõrgeimat paranemissagedust, eriti nendel, kel on tegemist erosiivse haigusega või keskmise kuni raske kuluga haigusega või esinevad tüsistused.⁽¹⁾ Cochrane'i süstemaatilise ülevaate (31 kliinilist uuringut; $n=9457$) põhjal järeldasid autorid, et GERD-i remissiooni suhteline risk (esmane efektiivsuse muutuja) PPI platseebo-kontrollitud uuringutes oli 0,37 (kaks uuringut, 95% CI 0,32–0,44), H2RA-de suhtes 0,77 (2 uuringut, 95% CI 0,60–0,99) ja prokineetikumide puhul 0,86 (1 uuring, 95% CI 0,73–1,01).⁽²⁶⁾ Otseses võrdluses olid PPI-d efektiivsemad kui H2RA-d (seitse uuringut, RR 0,66, erosiivse 95% CI 0,60–0,73) ja prokineetikumid (kaks uuringut, RR 0,53, 95% CI 0,3–0,87).⁽²⁶⁾

Funktsionaalne düspepsia. Võrreldes platseeboga omab omeprasool madalas doosis, st 20 mg ööpäevas düspeptiliste vaevuste remissiooni ja negatiivse endoskoopilise leiu saavutamisel suuremat potentsiaali (38% vs. 28%, $p=0,002$).⁽²⁷⁾ Düspeptiliste kaebuste ravis on efektiivseks madalas doosis PPI-de kasutamine, näiteks lansoprasool 15 mg tagas sarnase kliinilise efekti 30 mg -ga 4–8-nädalase ravi kestel.⁽²⁸⁾

Zollinger-Ellisoni sündroomi ravi. 40 Zollinger-Ellisoni sündroomiga patsiendiga prospektiivses uuringus saavutati enamiku patsientide puhul adekvaatne maohappe sekretsiooni supressioon kord päevas manustatud omeprasooliga, 9 vajasis omeprasooli $60\text{ mg} \times 2$.⁽²³⁾ Vaatamata sellele, et Zollinger-Ellisoni sündroomi korral kasutatakse üldiselt kõrges doosis manustamist, tüüpiliselt omeprasooli puhul näiteks $60\text{ mg} - 120\text{ mg}$, saab mõnedel patsientidel ravidoosi redutseerida kuni 20 mg -ni, pärast seda kui haavand on paranenud ning sümptomid taandunud.

Kokkuvõte

PPI-d on hetkel kõige potentsemad maohappe sekretsiooni pärssijad, nende ülemuslikkus võrreldes H2RA-ga põhineb suutlikkuses hoida mao pH-d > 4 15–21 tunni jooksul, võrreldes H2RA võimaldatava 8 tunniga.⁽⁸⁾ Samuti on PPI-d efektiivsemad nii postprandiaalses kui ka öises mao pH säilitamises, sellealane suutlikkus säilitatakse pika aja jooksul, ilma doosi eska-leerimise vajaduseta.⁽⁸⁾ Suuremale ohutusprofiilile ja kliinilisele efektiivsusele tuginedes on PPI-d esmavaliku ravimiteks peptiliste haavanditõve, gastroösofageaalse reflukshaiguse ja Zollinger-Ellisoni sündroomiga patsientide ravimisel, lisaks on nad osutunud asendamatuteks ka *Helicobacter pylori* infektsiooni ravis. Otsus eelistada ühte PPI-d teisele põhineb üldiselt konkreetse riigi hinnapoliitikal, kaasuvatest teguritest tingitud ravimvormi eelistustest ja üldisest ohutusprofiilist, pidades eelkõige silmas ravim-ravim interaktsioone. Lisaks on PPI-d geriaatrite poolt soovitatud kasutada eakatel – 65-aastased ja vanemad, koos mitmete allpool loetletud ravimitega. PPI-d tuleks määrata eakale patsiendile paralleelse ravina, kui ta tarvitab igapäevaselt alljärgnevaid ravimeid: antiagregant (atsetüülsalitsüülhape, tikagrelor, klopidoogreel), antikoagulant (varfariin, rivaroksabaan jt),

glükokortikosteroid (pikaajaliselt), selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (SSRI, näiteks esitsitalopraam, fluoksetiin jt) ja/või MSPVA. Soovituse eesmärgiks on vähendada võimalikku peptilise

haavandi tekke ning sellest tingitud verejooksude riski.⁽⁴⁵⁾ Prootonpumba inhibiitorite peamisteks puudusteks on nende suhteliselt lühike plasma poolväärtusaeg ning vajadus preprandiaalseks manusta-

miseks – hinnanguliselt ligemale 50% patsientidest ei manusta ravimit ettenähtud ajal, mille tulemuseks on sageli ebapiisav kliiniline efekt.⁽²⁹⁾ 🌱

Kasutatud kirjandus:

- DiPidro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M.; Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 10 th edition; McGrawHill Education; 2017; Chap 32–33 (pp. 435–476).
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C.; Goodman Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics 13rd edition; McGrawHill Education; 2018; Ch 49 (pp. 909–919).
- Lindberg, P., Carlsson, E. Esomeprazole in the Framework of Proton-Pump Inhibitor Development. Analogue-based Drug Discovery. Wiley; 2006, pp. 81–113.
- Rootsline, L., Laius, O., Kurvits, K., Irs, A.; 20 aastat ravimistatistika Eestis. Ravimiamet; 2015.
- Sammul, M., Linask, E., Uusküla, M., Laius, O. Ravimiameti statistika aastaraamat 2018; Ravimiamet; 2018.
- Savaikis, L., Seilis, A., Gailite, E., Laius, O. Baltic Statistics on Medicines 2016–2018. State Medicines Control Agency of Lithuania; 2019.
- World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Strand, D. S., Kim, D., Peura, D. A. 25 Years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Gut and Liver, 2017 Jan;1:27–37.
- Eriksson, S., Langstrom, G., Rikner, L., Carlsson, R., Naesdal, J. Omeprazole and H2 receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux disease: A meta-analysis. Eur J Gastroenter Hepatol 1995;7:467–475.
- Morgan, D.G., Burget, D. W., Howden, C. W. Rates of duodena ulcer (DU) healing by drug classes: a meta-analysis. Gastroenterology 1993;104:A150.
- Poynard, T., Lemaire, M., Agostini, H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine of famotidine in the treatment of acute duodena ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:661–665.
- Prakash A., Faulds, D. Rabeprazole. Drugs 1998;55:261–267.
- Fitton, A., Wiseman, L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1996;51:460–482.
- Sreedharan, A., Martin, J., Leontiadis, G. I. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2010;7:CD005415.
- Laine, I., Peterson, W. I. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994;331:717–727.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A. Management of Helicobacter Pylori infection: the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–664.
- Welage, L. S., Berardi, R. R. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. J Am Pharm Assoc (Wash) 2000; 40:52–62.
- Klotz, U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of Helicobacter pylori. Clin Pharmacokinet 2000;38:243–270.
- Tuskey, A., Peura, D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther 2013;15(3):S6.
- Tamura, A., Murakami, K., Kadota, J. OITA-GF Study Investigators. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers / erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. QJM 2011; 104:133–139.
- Peura, D. A. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. Am J Med. 2004;15(Suppl 5A):63S–71S.
- Scheiman, J. M., Yeomans, N.D., Talley, N. J. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol 2006;101:701–710.
- Maton P. N., Vinayek, R., Frucht, H. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. Gastroenterology 1989; 97:827–836.
- Khan, M., Santana, J., Donnellan, C., Preston, C., Moayyedi, P. Medical treatments in the short term management of reflux esophagitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2:CD003244.
- Vigneri, S., Termini, R., Leandro, G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995;333:1106–1110.
- Sigterman, K. E., van Pinxteren, B., Bonis, P. A., Lau, J., Numans, M. E. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD002095.
- Talley, N. J., Meineche-Schmidt, V., Pare, P. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1055–1065.
- Peura, D. A., Kovacs, T. O., Metz, D. C., Siepmann, N., Pilmer, B. L., Talley, N. J. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Am J Med 2004;116:740–748.
- Yuan, Y., Hunt, R. Intragastric acid suppressing effect of proton pump inhibitors twice daily at steady state in healthy volunteers: evidence of an unmet need? Am J Gastroenterol 2008;103(1):S50.
- Freedberg, D. E., Kim, L. S., Yang, Y.-X. The risk and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. AGA Clinical Practice Update: Expert Review 2017; 152(4):706–715.
- Ito, T., Jensen, R. T. 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;12:448–457.
- Rozgonyi, N. R., Fang, C., Kuczmarski, M. F., Bob, H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? J Nutr Elder. 2010;29:87–99.
- Mackay, J. D., Bladon, P. T. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM. 2010 Jun;103(6):387–95.
- Nexium 40 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1155473.pdf
- Omeprazole 20 mg, 40 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1269222.pdf
- Lanzostad 15 mg, 30 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1179211.pdf
- Pantoprazole Actavis 20 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1277232.pdf
- Rabeprazole Actavis 10 mg, 20 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1523753.pdf
- Chen, Y., Liu, B., Glass, K., Du, W., Banks, E., Kirk, M. Use of proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for infectious gastroenteritis. PLoS ONE 11(12): e0168618.
- Hassing, R.-J., Verbon, A., de Visser, H., Hofman, A. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. Eur J Epidemiol 2016 31:1057–1063.
- Sultan, N., Nazareno, J., Gregor, J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Can J Gastroenterol 2008;22(9):761–766.
- Ka Seng Thong, B., Ima-Nirwana, S., Chin, K.-Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: A review of current evidence and mechanisms involved. Int J Environ Res Public Health 2019;16:1571.
- Trombotsüüdi funktsiooni uuring P2Y12-retseptorite blokaadi hindamiseks. <https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/T/trombotsüüdi%20funktsiooni%20uuring%20p2y12-retseptorite%20blokaadi%20hindamiseks.pdf>
- Esomeprazole Actavis 40 mg. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1684065.pdf
- NHS Herefordshire Clinical Commissioning Group. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review. Version 1, 2016.