

Az intravénás protonpumpa-gátlás helye és jelentősége

Altorjay István dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, ÁOK, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
Correspondence: altorjay@med.unideb.hu

A gyomorsavgátlás legszélesebb körben elterjedt formája a protonpumpa gátlása. Világszerte az egyik legtöbbet forgalmazott gyógyszerkészítmény-családról van szó. Az utóbbi években előtérbe került az tartósan alkalmazott PPI-készítmények esetleges nemkívánatos mellékhatásainak kérdése, másrészt az ide sorolt gyógyszerek átgondoltabb, racionálisabb alkalmazása. Az alábbiakban a protonpumpa-gátló intravénás alkalmazásának elvi és gyakorlati kérdéseit elemezzük a legújabb publikációk tükrében.

KULCSSZAVAK: gyomorsav, protonpumpa-gátló, PPI, intravénás alkalmazás

Place of intravenous PPI therapy

The most widely used pharmaceutical agent for the inhibition of gastric acid secretion is the group of proton pump inhibitors. They belong to the drugs sold in the highest quantity all-over-the-world. In the recent years the possible undesirable side effects of continuously administered PPIs became an important theme of several publications, as well as the more rational ways of the use of these important drugs. In the present review the proper indications of the intravenous administration of PPIs are discussed regarding the literature.

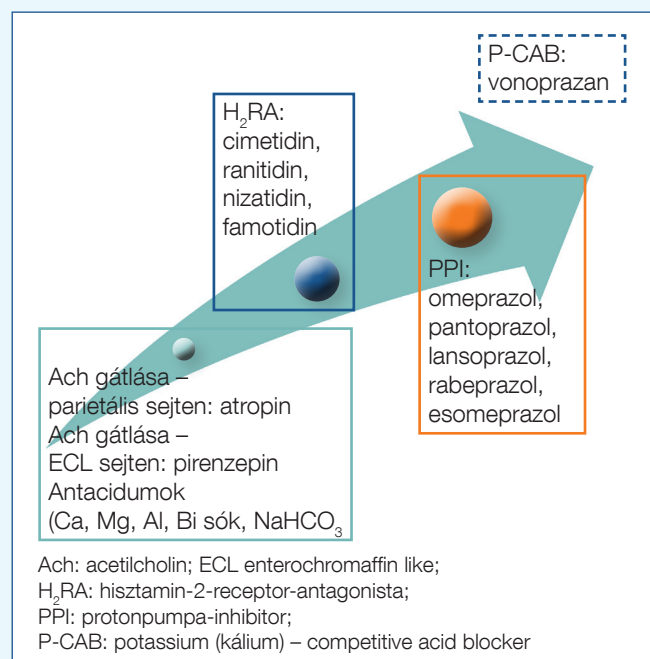
KEYWORDS: gastric acid, proton pump inhibitor, PPI, intravenous administration

A savfüggő kórképek kiemelkedő jelentőségűek és a belgyógyászati, illetve gasztroenterológiai beteganyag egyik legfontosabb csoportját jelentik.

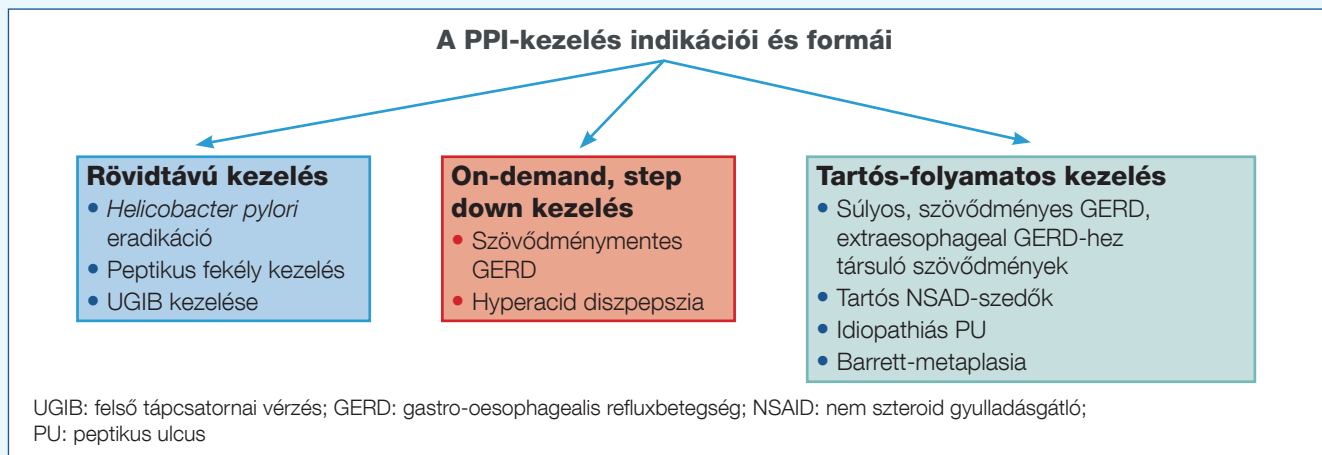
A gyomorsav gátlásának, közömbösítésének lehetőségei az elmúlt 5 évtized során forradalmi fejlődésen mentek át (1. ábra).

A gasztroenterológia gyógyszeres lehetőségeinek egyik legnagyobb jelentőségű áttörése volt a H₂-receptor-antagonisták felfedezése (1972; cimetidin), amiért *Sir James W. Black* 1988-ban Nobel-díjat is kapott, azonban a fejlődés nem állt meg itt, hanem ezt a gyógyszert rövid időn belül követte a protonpumpa gyógyszeres gátlásának kidolgozása. Az elmúlt három évtized során a protonpumpa-inhibitorok (PPI) csoportja jelentette a savgátlás legfontosabb, legszélesebb körben elterjedt gyógyszeres lehetőségét. Az ide tartozó készítmények enyhe bázisok, amelyek a gyomor parietális sejtjeinek kanalikulusaiban uralkodó alacsony pH mellett akkumulálódnak, protonálódnak, majd szulfonamiddá alakulva irreverzibilisen kötődnek a H/K ATP-áz cisztein csoportjaihoz. A pantoprazol egyedi módon a 822-es pozícióban lévő ciszteinhez kötődik, ami talán a legstabilabb és legkevésbé befolyásolható kötés. A maximális savgátló hatást néhány nap szedés után érik

1. ábra: A gyomorsav-gátlás fejlődésének legfontosabb állomásai



2. ábra: A PPI-kezelés indikációi és formái



el. A protonpumpa-gátlók a 2000-es évek elején az USA-ban a teljes gyógyszerforgalom több mint 5%-át adták már, kb. 12-13 milliárd USD-értékben. Különböző statisztikai adatok szerint a világon a legnagyobb számban eladott 5 gyógyszerfamilia között vannak (1). A protonpumpa-gátlók alkalmazásának három fő csoportja különíthető el, a rövidtávú alkalmazás, ami például a *Helicobacter* fertőzés eradikációja során jöhet szóba, az ún. „on-demand” azaz igény szerinti gyógyszeresedés, erre lehet példa az enyhébb formájú refluxbetegség kezelése, végül egy jól körülírt, szűkebb csoport, az, ahol a tartós szedés indokolt, itt mindenképp a Barrett-metaplasziával rendelkező betegeket kell említeni.

A 2. ábrán a protonpumpa-gátlók alkalmazásának elfogadott fő formáit foglaltuk össze.

Az ide tartozó gyógyszerek – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol – döntően orális készítményként kerülnek felhasználásra, mivel szájon át bevéve a biohasznosulásuk kiváló és már néhány óra alatt érdemi gyomor pH-emelkedést érnek el. Vannak azonban olyan klinikai körülmények, amikor a szájon át történő gyógyszerelés nem oldható meg, vagy nem is kívánatos, ilyenkor kerülhet sor intravénás savgátló készítmények adására. A 90-es években az iv. omeprazol készítmény volt az első, majd ezt követte az iv. pantoprazol megjelenése, végül az elmúlt években iv. esomeprazol is megjelent.

Az utóbbi években divatos témává vált a tartós PPI-kezelés lehetséges kockázatainak tanulmányozása, másrészt a praktikus és racionális kezelési módok keresése, ide értve például az adagolási módok, időtartamok, dózisok kritikus elemzését (2). Az alábbiakban néhány újabb vizsgálat, irodalmi adat tükrében tekintjük át a protonpumpa-gátlók alkalmazási formáit.

Klinikai vizsgálatok protonpumpa-gátlók különböző alkalmazási formáival

Mindenekelőtt azonban álljon itt egy metaanalízis, amely 821 beteg leleteit elemezte, akik vérző fekély endoszkópos ellátását követően pantoprazolt, H₂-receptor-antagonistát, somatostatint, vagy placebót kaptak. Az intravénás pantoprazol az összesített kontrollhoz képest szignifikán-

san csökkentette az újvérzést (4,7% vs. 15,0%) a sebészi beavatkozás szükségességét (1,4% vs. 6,5%), a kórházi tartózkodást, transfúziós igényt, illetve az összesített mortalitást is (1,8% vs. 2,8%) (3).

A felső tápcsatornai vérzések leggyakoribb formája a fekélyvérzés. Az aktuális irányelvek azt javasolják, hogy a magasabb kockázatú endoszkópos képet mutató fekélyek (Forrest IA, I/B, II/A és II/B) esetén iv. 80 mg bólust követően induljon folyamatos PPI-infúzió 8 mg/h dózisban 72 órán keresztül (4). Erre azért lehet szükség, mert kísérletes adatok alapján a gyomorban 6 fölötti pH kívánatos a stabil alvadékképződéshez! A PPI-k féléletideje azonban rövid, nagyjából 1 óra, ezért a bólusban adott PPI – akár iv. akár orális formában – lebomlása után gyorsabban megindulhat a savképződés. Ezt védi ki a folyamatos infúziós pumpa formájában adagolt PPI (5). Metaanalízis is igazolta, hogy magas rizikójú vérző fekélyek endoszkópos ellátását követően a nagy dózisú, folyamatos PPI-infúzió szignifikánsan csökkentette a további vérzést, sebészeti intervenció szükségességét és a mortalitást placebóval szemben (6).

Azonban az intermittáló PPI-adás és a folyamatos infúzió hatékonysága között hasonló betegpopulációban már nem találtak szignifikáns különbséget. Miután az intermittáló adás egyszerűbb és olcsóbb is, így felmerül, hogy a sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követően ezt kellene az irányelvekbe beemlíteni (7).

Az egyik első multicentrikus, intravénás pantoprazol tanulmányban, a PUR-studyban 1256 beteget randomizáltak fekélyvérzés endoszkópos csillapítását követően két csoportba, 80 mg bólus + 8 mg/h pantoprazol infúzió, vagy 50 mg bólus + 13 mg/h ranitidin infúzió ment 72 órán keresztül. Ezt követően ún. second-look endoszkópia történt a fekély Forrest-szerinti osztályozásával. A pantoprazol az eredetileg spriccelő fekélyvérzők csoportjában szignifikánsan csökkentette a nemkívánatos események előfordulását (13,9% vs. 33,9%; p=0,01), illetve a gyomorfekélyek esetén összességében is (6,7% vs. 14,3%; p=0,006). Ebben a tanulmányban magyar központok is jól szerepeltek (8). Egy másik, korábbi tanulmányban is a 72 órás iv. pantoprazol kezelés hatékonyságát vizsgálták vérző fekélyek endoszkópos ellátását – epinefrin injekció + heat probe koaguláció – követően az újvérzésre és egyéb klinikai

paraméterekre. Az aktív csoportban 7,8%-ban, a placebo-csoportban pedig 19,8%-ban következett be újravérzés, a sebészi ellátási igény 2,9% vs. 7,9% volt. Mindkét különbség szignifikáns volt, miként a transzfúziós igény csökkenése is (9).

Az intravénás PPI-adás a vérző peptikus fekélybetegség kezelésében több mint 10 éve vált standard eljárássá, amit a nemzetközi irányelvek is ajánlanak az endoszkópos vérzéscsillapítás kiegészítéseként (10). Emellett egyre inkább ajánlják a PPI-t a fekélyvérzés endoszkópos megoldását megelőzően is. Ennek az ún. „pre-emptive” vénás PPI-adásnak előnye, hogy csökkentheti az endoszkópos beavatkozás szükségességét, bár azt nem lehetett igazolni, hogy csökkentené az újravérzés és a sebészi beavatkozás gyakoriságát is és nem javította a túlélést (11). A szájon át adható PPI-k legfőbb előnye a kisebb költség és a kevésbé körülményes adagolási mód az infúziós pumpához viszonyítva. Ugyanakkor az iv. PPI változatlanul szükséges és indokolt ott, ahol a beteg nem kaphat szájon át gyógyszereket.

A következő tanulmányban az endoszkópia előtt alkalmazott iv. pantoprazol kezelés hatékonyságát elemezték 333 vérző peptikus gyomorfekély miatt kezelt betegben. 240-en kaptak 80 mg iv. bólus pantoprazolt, majd 8 mg/h adagban infúziós pumpában kapták a gyógyszert, míg 93 beteg csak fiziológiás só infúziót kapott. Az endoszkópia során aktív vérzést láttak a pantoprazol csoportban 19,2%-ban (46/240), míg a fiziológiás sóval kezelt betegek közül 24,7%-ban (23/93). Az eredményeket annak alapján is elemezték, hogy mennyi ideig történt az endoszkópiát megelőzően az infúziós kezelés. A nyombélfekély miatt kezelt betegek esetében nem okozott különbséget, hogy az infúziós kezelés kevesebb, mint 4 órán át ment, vagy 4-6 órán át, illetve 6 órán túl. Viszont a gyomorfekélyből vérzők esetén a legalább 4 órán át tartó infúziós kezelés esetén 4,3%-ban találtak aktív vérzést, szemben a fiziológiás só infúzióval kezelt betegek esetén tapasztalt 19,5%-kal ($p=0,02$)! Összegzésük szerint a legalább 4 órán át folytatott nagy dózisú az infúziós pantoprazol kezelés vérző gyomorfekély

esetében szignifikánsan csökkentette a vérzést. Eszerint endoszkópia előtt mindenképpen célszerű a nagy dózisú PPI infúziós pumpa elindítása, és amennyiben erre mód van, ezt legalább 4 órán át célszerű folytatni (12).

Az alábbi tanulmányban 120 vérzésre utaló jeleket mutató peptikus fekélybeteget vontak be sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követően. A betegek 80 mg iv. pantoprazol bólust kaptak, majd randomizált formában az egyik csoport napi 192 mg-ot kapott infúziós pumpában, míg a másik csoport 6 óránként 40 mg-ot iv. – azaz napi összesen 160 mg-ot – kapott három napon keresztül. 14 nap után elemezték a két csoport klinikai kimenetelét, főként újravérzés vonatkozásában. Nem találtak szignifikáns különbséget a két adagolási mód eredményessége között (13).

Egy másik tanulmányban hasonlóképpen a sikeres endoszkópos vérzéscsillapítást követően hasonlították össze a nagy dózisú (192 mg/die) iv. pantoprazol adás és a nem nagy dózisú (4×40 mg = 160 mg/die) iv. pantoprazol hatását peptikus fekélybetegekben. Azt találták, hogy azokban, akiknél a Rockal-score <6, nem volt érdemi különbség a két adagolási forma között. Következtetésük szerint alacsony Rockal-score esetén elegendően hatékony a mérsékelt dózisú iv. pantoprazol alkalmazása (14).

Az egyik közelmúltbeli metaanalízisben 7 randomizált tanulmányban összesen 895 beteg esetében elemezték az orális és vénás PPI-kezelés hatékonyságát vérző fekélybetegségben. Ennek során vizsgálták a 30 napos utánkötés során jelentkező újravérzést, a transzfúziós igényt, a kórházi ápolás tartamát és a mortalitást is, egyik paraméterben sem volt szignifikáns különbség a kétféle alkalmazási mód között (15).

Készült egy Cochrane analízis is, ahol az első 72 órában adott nagy dózisú, összesen legalább 600 mg iv. PPI hatékonyságát próbálták összevetni fekélyvérzés ellátása során kisebb dózisokkal, 13 tanulmány 1716 betege kapcsán, de az adatok inhomogenitása nem tett lehetővé messzemenő következtetést (16).

Sung és munkatársai 2014-ben közzétették tanulmányukat iv. és orális esomeprazol hatásosságáról vérző fekély bete-

1. táblázat: Az intravénás PPI-használat fontosabb indikációi

1.	akut felső tápcsatornai (fekély) vérzés endoszkópos ellátásáig terjedő idő
2.	az akut fekélyvérzés endoszkópos ellátását követő időszak – átlagosan elfogadott 72 óra, 8 mg/óra adagolású infúziós pumpa formájában, amennyiben a gyomorban már nincs vér és a gyomor ürülése akadálytalan, alternatívaként felmerülhet 6 óránként 40 mg iv. PPI-bólus alkalmazása
3.	posztoperatív időszakban, amikor a beteg szájon át még nem táplálható és a kórelőzményben lévő fekélybetegség, időskor, trombocitaaggregáció-gátló és/vagy alvadásgátló gyógyszerek miatt nagyobb kockázatúnak tekinthető
4.	idős, vagy egyéb – pl. neurológiai – okból magatehetetlen, nyelésképtelen, eszméletlen beteg, akinél tápcsatornai vérzés kockázata fenyeget, pl. stressz ulcus stroke után, égési sérülés után
5.	gyermek akut nem varix eredetű felső tápcsatornai vérzésének ellátása során
6.	olyan súlyos, gyulladással akut hasi folyamat – pl. nekrotizáló pancreatitis – esetén, ami a gyomor ürülését gátolja, amennyiben a kórelőzményben szuperacid jellegű panaszok előfordulnak, vagy stressz ulcus veszélye fennáll iv. PPI adása indokolt legalább a nasojejunális szonda lehelyezéséig
7.	a gyomor kimeneti részét involváló és a gyomor ürülését nehezítő vérzékeny tumoros folyamat esetén a tumor sebészi kezeléséig, vagy ennek hiányában a palliatív ellátása során szintén indokolt az iv. PPI adása

gekben, endoszkópos hemosztázist követően. Forrest IA/IB, Forrest IIA/IIB fekélyvérzés után, az egyik csoport – 118 fő – 80 mg bólus iv. esomeprazolt majd 8 mg/h infúziós kezelést kapott 72 órán keresztül, míg a másik csoport – 126 fő – 2x40 mg orális esomeprazolt. A 4. naptól mindkét csoport betegei 2x40 mg orális esomeprazolt kaptak a tanulmány végéig, azaz a 30. napig. Ez alatt a 30 napos időszak alatt, sem az újráverzésben, sem a transfúziós igényben, sem a kórházi tartózkodás hosszában nem találtak különbséget (17).

Gyermekgyógyászati vonatkozásban, ha nem varixeredetű vérzésre van gyanú, akkor iv. PPI-infúzió (omeprazol etc.) elindítása indokolt, 1-3 mg/kg/nap dózisban (18, 19).

Egy másik tanulmányban az intravénás protonpumpa-inhibitor (iv. PPI) felhasználást elemezték kórházi körülmények között és azt találták, hogy a betegek 68,5%-a valódi, jogos indikáció nélkül kapta a gyógyszert. Gazdasági számításai szerint az inadekvát iv. PPI adása a kórháznak a tanulmányozott év során 18 337 USD indokolatlan kiadást okozott. Felhívják a figyelmet az iv. PPI racionálisabb alkalmazására, mert ez az egészségügyi kiadások csökkentésén túl a beteg biztonságát is szolgálja (20).

Egy közelmúltban közzétett tanulmányban iv. esomeprazol hatékonyságát vizsgálták a papillotomia utáni vérzés ki-

védésében. A PPI csoport 4 órával az EST előtt kapott iv. esomeprazol, majd az első napon még 12 óránként egy-egy adagot, ezt követően 10 napon át szedtek 2x40 mg orális készítményt. A betegeket 30 napon át követték, de a „pre-emptive” PPI nem bizonyult hatékonyknak a post-EST vérzés kockázatának csökkentésére (21).

Következtetések

Az eddigiekből tehát az a következtetés vonható le, hogy az ajánlásokban megfogalmazott iv. bólus majd infúziós pumpában adagolt PPI alkalmazása a vérző fekélybetegek esetében – különösen a gyomorfekélyek esetében – változatlanul megalapozott és indokolt, és mindenképpen racionális az endoszkópos ellátást megelőzően. Ha ez sikerrel megtörtént, akkor mérlegelhető, hogy enyhébb esetekben (Rockal-score<6), illetve nyombélfekélyek esetén, elegendő lehet a 6 óránként adott iv. 40 mg adása. 3 nap után pedig racionális lehet az orális PPI-kezelésre történő áttérés. Gyermekgyógyászati fekélyvérző esetekben szintén iv. PPI adása a követendő eljárás.

Az 1. táblázatban az intravénás PPI-használat fontosabb indikációit összegezzük.

Irodalom

1. DeVault KR. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1: 197–205.
2. Vaezi MF, et al. Complications of proton pumps inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35–48.
3. Wang J, et al. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 287–299.
4. Grainek IM, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage ESGE guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46.
5. Laine L, Shah A, Bermanian S. Intra-gastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2008; 134: 1836–41.
6. Rensburg CJ, Cheer S. Pantoprazole for the Treatment of Peptic Ulcer Bleeding and Prevention of Rebleeding *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2012; 5: 51–60 doi: 10.4137/C.Gast.S9893
7. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Intern Med.* 2014 November ; 174(11): 1755–1762. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4056.
8. Rensburg C, et al Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 497–507.
9. Zargar S, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: Prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol and Hepatol* 2006; 21: 716–721.
10. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–13.
11. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170–7.

12. Racz I, et al. Pantoprazole before Endoscopy in Patients with Gastrointestinal Ulcer Bleeding: Does the duration of Infusion and Ulcer Location Influence the Effects? *Hindawi Publishing Corporation; Gastroenterology Research and Practice; Volume 2012. Article ID 561207, 7 pages* doi:10.1155/2012/561207
13. Hsu YC, et al. A randomized controlled trial comparing two different dosages of infusional pantoprazole in peptic ulcer bleeding. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 245–251.
14. Liang CM, et al. Intravenous non-high-dose pantoprazole is equally effective as high-dose pantoprazole in preventing re-bleeding among low risk patients with a bleeding peptic ulcer after initial endoscopic hemostasis *BMC Gastroenterology* 2012; 12: 28.
15. Jian Z, et al. Is the era of intravenous proton pump inhibitors coming to an end in patients with bleeding peptic ulcers? Meta-analysis of the published literature. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 880–889.
16. Neumann I, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 12; (6): CD007999. doi: 10.1002/14651858.CD007999.pub2.
17. Sung JY, et al. Effects of Intravenous and Oral Esomeprazole in the Prevention of Recurrent Bleeding from Peptic Ulcers after Endoscopic Therapy *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005–1010; doi: 10.1038/ajg.2014.105
18. Romano C, Oliva S, Martellosi S, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: perspective from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1328–1337.
19. Ujjal Poddar (2018). Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding. *Paediatrics and International Child Health* DOI: 10.1080/20469047.2018.1500226
20. Perwaiz MK, et al. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res* 2010; 2(5): 215–219.
21. Leung WK, et al. Prevention of post-sphincterotomy bleeding by proton pump inhibitor: A randomized controlled trial. *Journal of Digestive Diseases* 2018; 19: 369–376.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.