

Pikaajaline prootonpumba inhibiitorite kasutamine

Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d ehk „maokaitse“) on maohappe teket pärssivad (antisekretoorsed) ravimid. PPI-d seonduvad pöördumatult mao parietaalraku membraani pinnal asetseva vesinik-kaalium ATP-aasi (H^+/K^+ -ATP-aasi ehk prootonpumba) ensüümiga.



ALEKSANDR KOMAROV

perearst
Laagri Perearstikeskus

Vesinik-kaalium ATP-aas vastutab maohape produktsiooni viimase etapi eest, kuna pumpab vesiniku ioone mao valendikku vahetusena kaaliumiioonide vastu. PPI inhibiteeritud prootonpump ei saa pumbata vesiniku ioone mao valendikku ja pH maos tõuseb.

PPI näidustused ja manustamine

PPI-d on eelravimid. See tähendab, et manustatud ravim muutub aktiivseks inimorganismis toimuva biotransformatsiooni kaudu. PPI-d kogunevad parietaalraku sekretoorse kanali juures, kus on prootonpumbad. Happelises keskkonnas transformeerub PPI aktiivseks aineks, moodustub pöördumatu kovalentne side prootonpumbaga ja prootonpump saab inhibeeritud. Selline toimemehhanism võimaldab efektiivselt ja selektiivselt reguleerida maohappe teket.

PPI-de farmakokineetika sõltub prootonpumba aktiivsusest. Prootonpump on kõige aktiivsem pikema paastu järgselt, mistõttu on parim aeg PPI võtmiseks umbes 30–60 minutit enne hommikusööki. Enamasti piisab raviks ühest doosist igal hommikul. Kui on vajalik manustamine kaks korda päevas, siis teise doosi jaoks on parim aeg 30–60 minutit enne õhtusööki.

Efektiivse ravi jaoks on vajalik regulaarne manustamine, kuna PPI inhibeerib ainult aktiivseid prootonpumpasid. Ravim ei mõjuta neid prootonpumpasid, mis on parietaalrakul PPI manusta-

mise ajal olemas, kuid on mitteaktiivses olekus.

Maksimaalne antisekretoorne toime tekib reeglina umbes viiendal ravipäeval – uuringute andmetel on selleks hetkeks prootonpumba võimsus nii palju inhibeeritud, et maohappe produktsioon väheneb umbes 60–70% võrra.

PPI-ravi peamised näidustused on järgmised.

- **Mao- ja/või kaksteistsõrmiksoole peptiline haavand.** PPI antisekretoorne toime soodustab seedetrakti limaskestast paranemist, kuna väheneb keemilise ärrituse komponent.
- **Gastroösofageaalne reflukshaigus (ehk GERD).** Söögitoru limaskestast erineb mao limaskestast ja on tundlikum maohappe keemilise toime suhtes. PPI antisekretoorne efekt vähendab keemilise ärrituse komponenti.
- **Zollingeri-Ellisoni sündroom.** Antud sündroomi korral eritavad kasvajaalised rakud (gastrinoom) gastriini, mis stimuleerib maohappe produktsiooni ja tekib hüpersekretsioon. PPI (sage-li suures doosis) ravimite antisekretoorne toime on vajalik sekretsiooni tasakaalu taastamiseks.
- **Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA ehk NSAID).** NSAID-id on süsteemse toimega preparaadid. Lisaks põletikuvastasele efektile vähendavad need farmakoloogiliselt seedetrakti kaitsemehhanisme. Näiteks väheneb NSAID-ide foonil seedetrakti limaskestast verevarustus, lima produktsioon, bikarbonaadi produktsioon, angiogenees (uute

veresoonte moodustumine), suureneb leukotsüütide aktiivsus, väheneb trombotsüütide agregatsioon (mis suurendab potentsiaalselt veritsusriski) ja võib tekkida otse- ne limaskestast rakkude kahjustus. PPI kasutamine NSAID-ravi ajal võib kaitsta seedetrakti limaskestast, mistõttu on PPI-d näidustatud NSAID-ide põhjustatud haavandtõve primaarseks preventatsiooniks.

- **Helicobacter pylori eradikatsioon.** *H. pylori* on väga vastupidav bakter, osaliselt tänu sellele, et happelises keskkonnas muutub see bakter kokkoidseks (ehk kerakujuliseks). Kokkoidses vormis *H. pylori* on resistentne nii maohappe kui ka antibiootikumide suhtes. PPI antisekretoorse toime foonil mao keskkonna pH tõuseb ja *H. pylori* muutub batsillaarseks (ehk pulgakujuliseks) ning tundlikumaks antibakteriaalse ravi suhtes.

PPI toimeained ja nende erinevused

Eestis kasutusel olevad PPI-id on peamiselt omeprasool, esomeprasool ja pantoprasool. Erinevate PPI-de molekulaarne struktuur ja toimemehhanism on väga sarnased. Teatud määral varieerub erinevate PPI-de ainevahetus, näiteks biosaadavus, maksimaalne plasma-kontsentratsioon ja poolväärtusaeg. Ainevahetuse variatsioonid on siiski minimaalsed ja variatsioonide reaalne kliiniline tähendus on momendil ebaselge.

Potentsiaalselt kliiniliselt oluline võib olla farmakogeneetika. PPI-de

ainevahetus toimub maksa tsütokroom P450 ensüümide kaudu, nendest kõige tähtsam on CYP2C19. CYP2C19 ensüümi aktiivsus võib sõltuda geneetilisest polümorfismist. See tähendab, et sõltuvalt CYP2C19 ensüümi kodeeriva geeni mutatsioonidest võivad mõned inimesed olla PPI-de kiired metaboliseerijad või aeglased metaboliseerijad. Kiirel metaboliseerijal on PPI ainevahetus palju kiirem ja PPI toime sellega palju lühem, mistõttu võib patsient vajada suuremaid doose või manustamist kaks korda päevas. Uuringud näitavad, et aeglasi metaboliseerijaid on sagedamini Aasia riikides.

Kliiniliselt olulised ravimite koostoi- med PPI-dega esinevad väga harva.

Uuringud ja süstemaatilised ülevaated ei ole siiani näidanud, et erinevate PPI-de efektiivsuse vahel esineks statistiliselt olulist erinevust.

Konkreetselt PPI valiku korral peab arvestama ravimi kättesaadavuse ja hinnaga. Alternatiivse PPI ordineerimine on mõeldav juhul, kui patsiendil oli subjektiivselt vähenenud efekt või tekkisid kõrvaltoimed konkreetse PPI kasutamisest.

PPI-d ennetava ravimina

Maokaitse isegi ilma seedetrakti kaebusteta võib olla vajalik patsientidel, kes saavad NSAID-e ja verevedeldajaid (ehk antikoagulan- te). Klassikaliselt maokaitse eesmärgil kasutatakse regulaarselt esomeprasooli 20–40 mg, kuna esomeprasooliga on tehtud rohkem teadusuuringuid. Tõenäoliselt on teised PPI-d analoogsed efektiivsusega.

Paljud ravimid võivad põhjustada seedetrakti limaskestast kahjustusi. Statistiliselt on kõige tähtsamad NSAID-id, kaasa arvatud väikeses doosis aspiriin (doosis 75–150 mg ehk südameaspiriin). Seedetrakti toksilisuse risk sõltub paljudest faktoritest, näiteks patsiendi vanusest, aktiivsest *H. pylori* infektsioonist, konkreetse NSAID-i ja selle doosi ning NSAID-i ravi-

kuuri pikkusest. Reeglina hakkavad tõsised seedetrakti kõrvaltoimed tekkima siis, kui NSAID-ravi kestab mitu nädalat järjest (keskmiselt kolm kuud järjest), kuid mõnikord võib tekkida juba 7. ravipäeval (näiteks indometatsiini kasutamisel).

Kui võrrelda omavahel konkreetseid NSAID-ravimeid, siis seedetrakti toksilisuse järgi saab need järjestada väiksemast kuni suurema riskini järgmiselt: ibuprofeen, aspiriin, meloksikaam, diklofenak, naprokseen, indometatsiin, piroksikaam, ketoprofeen. Selektiivsed COX-2-inhibiitorid (näiteks tselekoksiib, etorikoksiib) on võrreldes mitteselektiivsete NSAID-idega väiksema seedetrakti kõrvaltoimete riskiga, kuid risk on ikkagi olemas ja sellega peab arvestama.

Maokaitse NSAID-ravi ajal on näidustatud suure ja keskmise seedetrakti kõrvaltoimete riskiga patsientidele.

Patsiendil on **suur risk**, kui täidetud on kõik järgnevad kriteeriumid:

- anamneesis komplitseeritud (ehk veritsuse, perforatsiooni või obstruktsiooniga) haavand;
- vanus 65+ aastat;
- NSAID-ravi suures doosis;
- samaaegne aspiriini / glükokortikosteroidi / antikoagulandi kasutamine.

Patsiendil on **keskmine risk**, kui täidetud on 1–2 eespool kirjeldatud kriteeriumit.

Antikoagulandid (varfariin ja uued antikogulandid ehk DOAC-id, näiteks apiksabaan, rivaroksabaan, dabigataraan, edoksabaan) ei põhjusta tõenäoliselt otseselt seedetrakti kahjustust, kuid oma farmakoloogilise toime tõttu suurendavad need oluliselt seedetrakti veritsusrisi. Sellel põhjusel saavad antikoaguleeritud patsiendid praktiliselt alati PPI-d.

Uuringud näitavad, et potentsiaalselt võivad seedetrakti kõrvaltoimete ja veritsuse riski suurendada ka teised ravimid, näiteks selektiivsed sero-

toniini tagasihaarde inhibiitorid (ehk SSRI-d, näiteks esitsalopraam), glükokortikosteroidid (näiteks prednisoloon), aldosterooni antagonistid (näiteks spironolaktoon), kaltsiumikanali blokaatorid (näiteks amlodipiin). Antud andmete kliiniline tähendus on momendil ebaselge.

PPI annused

PPI-d peab kasutama minimaalse efektiivse doosina ja nii lühikest aega kui võimalik. Standardsed doosid on omeprasool 20 mg üks kord päevas, esomeprasool 20 mg üks kord päevas ja pantoprasool 40 mg üks kord päevas.

Standardsed ravikuurid:

- **Mao- ja või kaksteistsõrmiksoole peptiline haavand.** Ravikuur kestab 4–8 nädalat, mõnikord kuni 12 nädalat. Mõnedel patsientidel (näiteks vanus 50+ aastat, hiidhaavand ehk suurem kui 2 cm, korduvalt ebaõnnestunud *H. pylori* eradikatsioon, korduvalt retsidiiveerunud haavandid, jätkuv NSAID-ide kasutamine) on vajalik eluaegne säilitusravi, reeglina standarddoosis.
- **Gastroösofageaalne refluksshaigus (ehk GERD).** GERD-i korral on väga oluline mittemedikamentoosne ravi. Kui PPI-ravi on vajalik, siis kestab see tavaliselt 4–8 nädalat.
- **Zollingeri-Ellisoni sündroom.** PPI doosid on reeglina suured (näiteks omeprasool 40 mg kaks korda päevas, esomeprasool 40 mg kaks korda päevas, pantoprasool 80 mg kaks korda päevas) ja ravikuurid kestavad mitu aastat.
- **Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA ehk NSAID).** Ennetamiseks kestab ravi sama kaua kui NSAID-ide ravikuur. NSAID-ide põhjustatud haavandite ravi kestab reeglina 4–8 nädalat.
- ***Helicobacter pylori* eradikatsioon.** PPI ravikuur *H. pylori* eradikatsiooniks kestab sama kaua kui antibiootikumravi ehk tavaliselt 10–14 päeva.

PPI-ravi järgselt võib mõnedel patsientidel tekkida niinimetatud **maohappe hüpersekretoorne tagasilöökk**. Sellise fenomeni korral taastekivad patsiendil seedetrakti kaebused, mõnikord isegi intensiivsemalt, kui enne PPI-ravi alustamist. Kui patsient sai PPI-ravi kauem kui kuus kuud järjest, siis soovitatakse

“PPI-d on eelravimid. See tähendab, et manustatud ravim muutub aktiivseks inimorganismis toimuva biotransformatsiooni kaudu.

enne ravi lõpetamist doosi järk-järgult vähendada, näiteks vähendada 50% võrra ühe nädala tagant.

PPI ja NSAID ühes tablettis

Kombineeritud NSAID-i ja PPI preparaadid, näiteks naprokseen/esomeprasool 500/20 mg ja diklofenak/omeprasool 75/20 mg on hea valik, kui tegemist on patsiendiga, kes NSAID-ravi ajal vajab lisaks PPI-ravi või profülaktikat.

Pikaajalise PPI kasutamise ohud

Pikaajalist PPI kasutamist on seostatud mitmete terviseprobleemidega. Kuid vähesteid neist muredest toetavad järjekindlad andmed, mis näitavad põhjuslikku seost.

SEEDETRAKTI PROBLEEMID:

- *Clostridium difficile* ja teised sooleinfektsioonid – PPI kasutamine võib potentsiaalselt suurendada *C. difficile* infektsiooniriski, isegi ilma eelneva antibiootikumravita. Samuti on teatatud seostest teiste sooleinfektsioonidega, sealhulgas salmonelloosi ja kampülobakterioosiga. Infektsiooniriski suurenemise patofüsioloogiline mehhanism on aga ebaselge.
- Mikrooskoopiline koliit – see on krooniline põletikuline soolehaigus, mis on tõenäoliselt seotud autoimmuunse protsessiga ja mille tagajärjel tekib krooniline vesine kõhulahtisus. Haiguse nimetus on tekkinud seoses sellega, et põletikuline protsess ei ole nähtav endoskoopilisel uuringul, kuid esinevad iseloomulikud histoloogilised muutused. Uuringud näitavad, et mõned ravimid (näiteks NSAID-id, PPI-d, statiinid, SSRI-d jm) võivad potentsiaalselt suurendada mikrooskoopilise koliidi riski, kuid konkreetseid patofüsioloogilisi mehhanisme ei ole leitud.

VITAMIINIDE JA MINERAALIDE MALABSORPTSIOON:

- Magneesiumi malabsorptsioon – PPI-ravi ajal väheneb magneesiumi omastamine soolestikus. PPI tarvitajatel on hüpomagneesemia (magneesiumi madal tase veres) risk oluliselt suurem kui mittetarvitajatel. Hüpomagneesemia kliinilised ilmingud on neuromuskulaarne erutuvus (näiteks treemor, tahtmatud lihaste

te kokkutõmbed), nõrkus ja apaatus. Väga sügav hüpomagneesemia võib soodustada südamerütmihäirete teket. Hüpomagneesemia risk on peamiselt nendel patsientidel, kes saavad PPI-d pikemat aega, kauem kui üks aasta järjest.

- Kaltsiumi malabsorptsioon ja luumurrurisk – PPI antisekretoorne toime vähendab teoreetiliselt kaltsiumi omastamist, kuid praktiliselt on see efekt aktuaalne ainult vees mittelahustuva kaltsiumi (näiteks kaltsiumkarbonaadi) korral. Kaltsiumi omastamine paraneb oluliselt kergelt happelise toidu tarvitamisega. Veeslahustuvate kaltsiumisoolade ja piimatoodetest kaltsiumi omastamist PPI ei mõjuta. Kui mingil põhjusel on PPI-ravi ajal vajalik kaltsiumi lisamanustamine, siis on soovitatav kaltsiumi toidulisand, mille omastamine ei sõltu happelisest keskkonnast (näiteks kaltsiumtsitraat).
- PPI toimed võivad osteoklastid (ehk rakud, mis tegelevad luukoe lagundamisega) muutuda aktiivsemaks, mis omakorda vähendab luutihedust. Kuigi seos PPI kasutamise ja luumurdude vahel on usutav, ei ole põhjuslikku seost kindlaks tehtud.
- Vitamiini B₁₂ malabsorptsioon – pikaajaline PPI ravi võib põhjustada vitamiini B₁₂ malabsorptsiooni toidust. Suukaudseid vitamiini B₁₂ toidulisandeid PPI negatiivselt ei mõjuta.
- Raua malabsorptsioon – maohape mängib rolli mitteheemse (ehk „taimse raua“) absorptsioonis ja on loogiline, et PPI kasutamine võib olla seotud mitteheemse raua omastamise vähenemisega. Reeglina ei ole see efekt kliiniliselt oluline, kuid üks erand võib olla patsientidel, kes vajavad suukaudset raua toidulisandit. Sellised patsiendid võivad teoreetiliselt vajada suuremat annust või pikemat asendusravi kestust.

NEERUHAIGUSED:

- PPI-d võivad potentsiaalselt põhjustada neeruhaigusi, näiteks äge interstitsiaalne nefriit (*acute interstitial nephritis*, AIN). AIN-i tekke risk ei ole doosist sõltuv. AIN võib olla põhjustatud lisaks antibiootikumravist, NSAID-idest, epilepsiaravimitest või allopurinoolist.
- Lisaks on kirjeldatud, et PPI kasutamine võib suurendada kroonilise

neeruhaiguse tekke ja progressiooni riski. PPI ja neeruhaiguste patofüsioloogilised mehhanismid ei ole momendil selged ja ei ole välistatud, et konkreetne põhjuslik seos puudub ning tegemist on teadusuuringute metodoloogiliste piirangutega.

EBASELGE TÄHTSUSEGA SEOSSED:

- PPI-de kasutamise ja dementsuse, kopsupõletiku ja surma riski vahelise seose kohta on vastuolulisi andmeid. Võimalik, et uuringutes raporteeritud potentsiaalsed seosed on tingitud teadusuuringute metodoloogilistest piirangutest.

Kokkuvõtteks

Ravim annab oodatud tulemuse, kui seda kasutatatakse korrektse näidustuse, doosi ja skeemiga. Väga tähtis on suurendada patsientide teadlikkust tervisest, haigustest ja ravivõimalustest. Apteeker teab, millest ravim koosneb, kuidas ravim toimib, kuidas ja millal seda oleks parem võtta, mis koos- ja kõrvaltoimed võivad esineda. Usun, et patsientidel on hea meel, kui apteeker annab nõu optimaalse raviskeemi kohta ja selgitab patsiendile, millega peab erinevate ravimite puhul arvestama.

Näiteks kui apteeker näeb, et patsiendil on raviskeemis pidevalt NSAID-id ja verevedeldaja, kuid puudub maokaitse, siis võib talle julgelt soovitada konsulteerida oma raviarstiga maokaitse ordineerimiseks. Kui apteeker näeb, et patsiendil on raviskeemis aastaid omeprasool 40 mg, siis võib küsida, kas nii suur doos on talle tegelikult vajalik, ja mainida, et võib proovida doosi vähendada kuni standardannuseni 20 mg või ravi lõpetada. Kui apteeker näeb, et üks patsient ostab väga sageli käsimüügist omeprasooli 20 mg, siis võib soovitada perearsti konsultatsiooni kaebuste põhjuse täpsustamiseks, kuna põhjuseks võib olla näiteks diagnoosimata jäänud *H. pylori* infektsioon.

Arstid on ka inimesed. Võib juhtuda, et PPI-ravi jääb ordineerimata või vastupidi saavad kirjutatud PPI korduseptidid, mida ei ole tegelikult enam vaja. Leian, et on meeldiv, kui patsient konsulteerib apteekri soovitusel minuga raviskeemi osas või kui apteeker võtab minuga otse ühendust patsiendi asjus. See annab mulle kinnitust, et me püüame inimesi paremini ravida.