

# זהירות PPI!

## בהלה מוגזמת או חשש מבוסס?

### ד"ר רועי דקל

מכון למחלות דרכי העיכול והכבד | המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

גסטרואנטרולוג ויועץ וירטואלי בגסטרואנטרולוגיה | מכבי שירותי בריאות

מנהל המכון הגסטרואנטרולוגי | נאות שושנים, חולון, אסותא

בשלושת העשורים האחרונים מאז הופיעו בשוק, הפך השימוש בתרופות ממשפחת חוסמי משאבת הפרוטונים (PPI או PROTON PUMP INHIBITORS) לאחד מהנפוצים ביותר בכל תחומי הרפואה. אין מחלוקת לגבי יעילותן של תרופות אלו בטיפול בפתולוגיות הקשורות להפרשת חומצה בקיבה ולגבי בטיחותן בטיפול קצר טווח. יחד עם זאת עם חלוף השנים החלו להופיע דיווחים לגבי תופעות לוואי אפשריות בטיפול ארוך טווח. דיווחים אלו (בעיקר כאשר הם מקבלים חשיפה במדיה הכללית) גרמו לחששות רבים הן בקרב הרופאים והן בקרב המטופלים, ולהתפתחות תופעה אשר ניתן לכנותה "חרדת PPI". חרדה זו גרמה במקרים לא מעטים להפסקת טיפול גם כאשר אין בכך צורך.

במסגרת מאמר קצר זה לא ניתן לסקור לעומק את כל האספקטים הקשורים לנושא זה ולמעוניינים להעמיק, נמליץ על שני מאמרי סקירה מצוינים בנושא אשר פורסמו לאחרונה<sup>1,2</sup>. כעיקרון, יש לציין שברובן תופעות הלוואי קשורות לאפקט של הפחתת הפרשת החומצה בקיבה ואינן תגובה לתרופה עצמה ולכן הן מופיעות בכל התכשירים שבשוק.

ננסה לסקור בקצרה את תופעות הלוואי העיקריות בטיפול ארוך טווח ב-PPI ולעמוד על חוזק העדויות ומשמעותן הקלינית<sup>1,2</sup>:

■ **זיהומי מערכת העיכול:** שימוש ב-PPI מעלה את הסיכוי ללקות בזיהום מערכת העיכול בשיעור של פי 3-2. כאשר מתייחסים ספציפית לזיהום בקלוסטרידיום דיפצילה הסיכון למשתמשי PPI הוא פי 1.5-2. מבחינה קלינית כדאי להמליץ למשתמשי PPI להשתמש במינון המינימלי ההכרחי כאשר הם נמצאים באזורים אנדמיים לזיהומים מסוג זה.

■ **זיהום ספונטני של הפריטונאום** (spontaneous bacterial peritonitis): בחולי שחמת המטופלים ב-PPI הסיכוי לפתח SBP הוא כפול. יחד עם זאת אין הוריה לשינוי או עדכון הטיפול בחולים אלו והשימוש ב-PPI באינדיקציות המקובלות יכול להמשיך.

■ **דלקות ריאה:** למרות דיווחים ראשוניים על עליה בשכיחות דלקות ריאה הנרכשות בקהילה עקב שימוש ב-PPI, מטה אנליזות מאוחרות יותר לא ביססו קשר זה.

■ **דמנציה:** הנתונים לגבי קשר זה סותרים. עבודה פרוספקטיבית תצפיתית אחת מצאה עליה קלה בשכיחות (OR של 1.4) כאשר עבודה אחרת מצאה שמדובר דווקא בגורם המגן מפני דמנציה. נכון להיום אין עדויות מספיקות לבסס קשר זה<sup>3</sup>.

■ **מיופטיה:** עד היום דווחו 292 מיקרים של מיופטיה הקשורה לכאורה לשימוש ב-PPI כך שמדובר בתופעת לוואי נדירה ביותר. רק בשליש מהמקרים המדווחים PPI היו התרופה היחידה שניתנה למטופל. במקרה הנדיר שמטופל ב-PPI מפתח רבדומיוליזיס יש להפסיק את הטיפול במקביל לשלילת גורמים אחרים.

■ **כניעה כלייתית** (ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS): הפגיעה במנגנון אידיויסינקרטי והסיכון במטופלים עם PPI הוא כפי 3 מאלו שאינם נוטלים PPI. כמו כן עבודות אפידמיולוגיות הדגימו עליה של כ 10-20% בסיכון לפיתוח נזק כלייתי כרוני במשתמשי PPI. אי לכך, יש הגיון לבדוק תפקוד כלייתי בעיקר בקשישים המתחילים טיפול קבוע ב-PPI בחודשים לאחר התחלת הטיפול ותקופתית בהמשך.

■ **חסר בויטמין B12:** שימוש ב-PPI מעל שנתיים נמצא כמעלה סיכון לחסר B12 (OR של 1.6) ייתכן במנגנון של הורדת רמות INTRINSIC FACTOR בקיבה. בדיקה לרמות הוויטמין אחת לשנתיים מומלצת, ובעיקר באלו עם גורמי סיכון נוספים כגון צמחונות/טבעונות.

■ **היפומגנזמיה והיפוקלצמיה:** מתרחשות עקב ירידה בספיגת האלקטרוליטים במעי. משמעות קלינית לתופעה זו דווחה רק בחולים עם אי ספיקת כליות כרונית אשר טופלו במקביל גם במשתנים. אי לכך, בדיקה רוטינית של מגנזיום וסידן לפני או במהלך טיפול אינה מומלצת, אך יש לגלות ערנות לתופעה כאשר מתפתח חסר כזה במטופל המצוי בקבוצת סיכון.

■ **אוסטאופורוזיס ושברים:** רבות דובר ופורסם על הקשר בין שימוש ארוך טווח ב-PPI והתפתחות אוסטאופורוזיס ושברים אך הדיון טרם מוצה. המחקרים החיוביים הראו עליה מתונה בשכיחות אוסטאופורוזיס ושברים עם OR של 1.2-1.6. בחלק מהעבודות העלייה בשכיחות הייתה רק במטופלים עם גורמי סיכון נוספים, כגון גיל ואי ספיקת כליות. כל המחקרים הנ"ל סבלו מבעיות מתודולוגיות משמעותיות שלא כאן המקום לפרטן. נכון להיום, הקשר עדיין לא בוסס חד משמעית ואין המלצה להפסיק טיפול ב-PPI במטופלים עם ירידה בצפיפות העצם. יחד עם זאת גישה זהירה (מינון מינימלי נדרש, מעקב צפיפות עצם, מתן סידן וויטמין D לאלו הזקוקים לכך) מומלצת בעיקר במטופלים קשישים עם מחלות רקע או ירידה ידועה בצפיפות העצם.

■ **אינטראקציה עם קלופידרוגל:** אומפרזול וקלופידרוגל משופעלים על ידי אותו ציטוכרום כבדי. אי לכך הועלה החשד שטיפול בשתי תרופות אלו במקביל יכול להוביל לירידה בתפקוד קלופידרוגל. ה-FDA פרסם שתי אזהרות, כשהאחרונה פורסמה במרץ 2016, לגבי שימוש בו זמני בתרופות אלו. נכון להיום ניתן לסכם ולומר שלמרות שנמצא סיכון מעט מוגבר לאירועים קרדיוסקולריים בעבודות רטרוספקטיביות, לא נמצא קשר כזה בעבודות פרוספקטיביות מבוקרות. כמו כן, האינטראקציה שדווחה נמצאה רק באומפרזול ולא ב-PPI אחרים שנבדקו. אי לכך, כדאי להימנע מטיפול באומפרזול וקלופידרוגל במקביל אך אין מניעה לתת קלופידרוגל עם כל PPI אחר.

■ **סרטן קיבה:** הקשר בין שימוש ארוך טווח ב-PPI וסרטן הקיבה נדון פעמים רבות אך טרם הוכח. עבודה בריטית הראתה עליה בשכיחות סרטן הקיבה במטופלי PPI. הסיכון עלה ככל שמשך הטיפול ב-PPI היה ארוך יותר. מטה אנליזה מאוחרת יותר גם כן מצאה סיכון מוגבר להתפתחות סרטן קיבה עם OR של 1.4. לאחרונה התפרסמה עבודה מהונג קונג ששוב מצאה עליה בשכיחות סרטן קיבה פי 2-3 במשתמשי PPI ובטיפול ממושך של מעל 3 שנים הסיכון עלה עד פי 8<sup>4</sup>. עבודה זו, שקיבלה גם חשיפה במדיה הכללית, העלתה משמעותית את מפלס החששות אצל רופאים ומטופלים כאחד. חשוב לציין שכל העבודות הללו סבלו מבעיות מתודולוגיות משמעותיות. אלו עבודות תצפיתיות רטרוספקטיביות המצביעות על קשר (ASSOCIATION) ולא על גורם (CAUSALITY), וישנם גורמים נוספים רבים (לדוגמא שעורי זיהום בהליקובקטר, גיל או תחלואה נלווית) שלא נבדקו כהלכה. אין ספק שיש לתכנן בנושא מחקרים פרוספקטיביים עם מתודולוגיה מוקפדת אך עד אז הנתונים אינם מספיקים לבסס בוודאות קשר בין שימוש ב-PPI וסרטן הקיבה. אי לכך, גם האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה מצא לנכון לפרסם נייר עמדה המצביע על בעייתיות העדויות וקורא להמשך טיפול ב-PPI ללא שינוי<sup>5</sup>.

■ **אירועים מוחיים:** למרות דיווחים ראשוניים על קשר אפשרי בין שימוש ב-PPI ואירועים מוחיים, עבודה עדכנית המתבססת על הנתונים מה NURSES HEALTH STUDY לא מצאה כל קשר כזה לאחר תקנון לגורמי סיכון נוספים<sup>6</sup>.

ניתן לסכם ולומר, שלאחר מאות מיליוני שנות טיפול ב-PPI בשלושת העשורים האחרונים תרופות אלו נותרו מהבטוחות ביותר לשימוש. יחד עם זאת, כבכל תרופה, קיימים סיכונים גם אם קטנים. כמו כן, ניתן לקבוע בביטחון שקיים במערכת הרפואית רישום ושימוש יתר בתרופות אלו מבחינת ההתוויות, משך טיפול והמינון.

אי לכך, עלינו כרופאים לשקול את הטיפול בכל מקרה לגופו ולשאוף להפחית מינון או להפסיק טיפול כאשר זה ניתן. לדוגמא, מטופלים רבים מקבלים טיפול בתכשיר PPI פעמיים ביום כאשר ישנן עבודות המדגימות שניתן לעבור לטיפול חד יומי, לדוגמא בדקסלנסופראזול (DEXILANT™) בעלת מנגנון ייחודי של שחרור מבוקר כפול, מבלי לאבד את האפקט הטיפולי<sup>7</sup>. גישה זו הינה הגיונית, אם כי השפעתה על שיעורי סיבוכים בטיפול ארוך טווח טרם נבדקה<sup>8</sup>.

רישום "מושכל" של PPI במינון הנמוך ומשך הזמן הקצר ביותר הנדרשים, אך בד בבד רישום ללא היסוס כאשר קיימת אינדיקציה לטיפול ממושך, היא הדרך הנכונה לאזן בין הסיכון לבין התועלת.

#### REFERENCES

1. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; Dec;14(12):697-710.
2. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology. 2017 Jul;153(1):35-48.
3. Moayyedi P, Lewis MA. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Deciphering the Data. Am J Gastroenterol. 2017 Dec;112(12):1809-1811
4. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018 Jan;67(1):28-35
5. השימוש בתרופות מסוג נוגדי משאבת הפרוטונים וסיכון לסרטן קיבה הודעת האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, 2018
6. Nguyen LH, Lochhead P, Joshi AD, Cao Y, Ma W, Khalili H, Rimm EB, Rexrode KM, Chan AT. No Significant Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Stroke After Adjustment for Lifestyle Factors and Indication. Gastroenterology. 2017 Dec 18.
7. DEXILANT™ MOH Approved Prescribing Information
8. Fass R, Inadomi J, Han C, Mody R, O'Neil J, Perez MC. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Mar;10(3):247-53

