

Iwona Zaporowska-Stachowiak^{1,2} , Mary-Tiffany Adannia Oduah³ 

¹Chair and Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Palliative Medicine In-Patient Unit, University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznan University of Medical Sciences, Poland

³English Students' Research Association, Poznan University of Medical Sciences

Proton pump inhibitors in palliative care

Abstract

The mainstay of therapy for peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease (GERD), and Zollinger-Ellison syndrome is the class of medications known as the proton pump inhibitors (PPIs). Omeprazole, the prototype of this group belongs to the chemical class of benzimidazoles; substitution of R groups account for the variation in properties and side-effect profile of the different members of this drug class. The highly potent blocker of gastric acid secretion, this class of medications exerts their effects via a dose-dependent inhibitory action on hydrogen-potassium ATPase proton pump located on the luminal side of the gastric parietal cell. Proton pump inhibitors are mostly indicated in the treatment of chemotherapy induced GERD, in addition, they are first line agents for the treatment of dyspepsia, *Helicobacter Pylori* eradication, and the prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticosteroid-induced ulcers. There is evidence to support the use of PPIs for treatment of hemoptysis and to limit the incidence of rebleeding palliative patients with peptic ulceration, for metastatic oesophageal and gastric carcinoma. The side effect profiles vary with each drug and there is potential for drug interactions especially in the setting of polypharmacy among palliative care patients.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 95–100

Key words: Proton pump inhibitors (PPI), polytherapy, palliative medicine, gastroesophageal reflux disease (GERD)

Introduction

The mainstay of therapy for peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease (GERD), and Zollinger-Ellison syndrome is the class of medications known as the proton pump inhibitors (PPIs) [1]. Omeprazole, the prototype of this group belongs to the chemical class of benzimidazoles; substitution of R groups account for the variation in properties and side-effect profile of the different members of this drug class. Highly potent blockers of gastric acid secretion, this class of medications exert their effects via a dose-dependent inhibitory action [2] on the proton pump, also known as, hydrogen-potassium ATPase located on the luminal side of the gastric parietal cell.

PPIs have very specific uses in Barrett's esophagus; esophagitis; GERD [4]; peptic ulcer disease;

Helicobacter pylori eradication; upper gastrointestinal bleeding; prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — induced ulcers and the prevention and treatment of ulcers induced by NSAIDs and glucocorticosteroids (GCs) co-administration [5], for gastroprotective effect, whereas sole administration of GCs does not always warrant the use of PPIs. In addition, they are first-line agents for the treatment of dyspepsia (epigastric pain, heart burn and regurgitation) (Table 1) [6].

Indications for proton pump inhibitors use in palliative care

In addition to the above-mentioned indications, PPIs are very specific uses in palliative care settings: they are especially important for chemotherapy-in-

Address for correspondence:

Iwona Zaporowska-Stachowiak

Chair and Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Rokietnicka St. 5A, 60–806 Poznań

e-mail: iwozapor@ump.edu.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 2, 95–100

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

DOI: 10.5603/PMPI.2019.0013

www.journals.viamedica.pl/palliative_medicine_in_practice

Table 1. Currently available PPIs and general indications for their use [4, 10, 25]

Proton Pump Inhibitor	Indication for Use
Esomeprazole	GERD, NSAID-induced peptic ulcer disease
Dexlansoprazole	Reflux esophagitis, GERD
Lansoprazole	Reflux esophagitis, NSAID-induced peptic ulcer disease
Omeprazole	Benign gastric ulcers, duodenal ulcers, reflux esophagitis, NSAID-induced peptic ulcer disease, dyspepsia
Pantoprazole	Duodenal and gastric ulcer, reflux esophagitis, NSAID-induced peptic ulcer disease
Rabeprazole	Benign gastric ulcers, duodenal ulcers, GERD, NSAID-induced peptic ulcer disease

duced GERD, in order to decrease the volume of secretions in case of vomiting secondary to gastrointestinal obstruction [7, 8]. There is evidence to support the use of PPIs for the treatment of hemoptysis and to limit the incidence of rebleeding palliative patients with peptic ulceration [9].

PPIs have been used for metastatic esophageal and gastric carcinoma [10, 11]. In one study, sodium rabeprazole significantly improved GERD symptoms in patients treated with gemcytabine and S-1 for pancreatic cancer [12]. PPIs are also useful for dyspepsia, albeit with unsatisfactory results in some palliative care patients.

Adverse effects of proton pump inhibitors

Despite their notable safety profile, PPIs have notable adverse effects which are well-documented in the literature [13]. These adverse effects may be systemic including acute inflammatory renal impairment via an immunological mechanism [14]; increased incidence of *Clostridium difficile* infections; hip fractures, intestinal polyps, respiratory tract infections and pneumonia, megaloblastic anemia, Fe-deficiency (microcytic) anemia, hypomagnesemia, increased risk of helicobacter pylori infections, increased risk of disturbances in gut microbiota followed by colonization of intestine, diarrhea, short bowel obstruction (SBO), and spontaneous bacterial peritonitis (SBP), higher prevalence of dementia as well as higher risk of hip fractures (Table 2). Through a similar mechanism of gut microbiota alteration, the use of PPIs has been associated with a higher risk of encephalopathy in patients with liver insufficiency [15, 16]. PPIs are also known to increase the incidence of heart failure exacerbations even among patients in palliative care [17, 18]. Finally, studies have shown an increased risk of death in patients older than 65 years of age [19].

Drug-drug interactions

PPIs are a well-tolerated class of drugs, with only a few side effects noted clinically. However, this class of drugs interact with other drugs through a wide variety of mechanisms (Table 3). Therefore, the use of PPIs concurrently with other medications may precipitate the failure of treatment or drug toxicity due to malabsorption, or excessive levels. Among the class of PPIs, interactions are most studied with omeprazole and esomeprazole [20].

PPIs, especially Na-pantoprazole may interact with other medications by altering gastric acidity which may affect solubility and absorption of these medications. Raising gastric pH greatly limits the absorption of certain drugs including mycophenolate mofetil, itraconazole, ketoconazole [20], atazanavir, digoxin, erlotinib, FeSO₄, metronidazole suspension [10].

PPIs are metabolized by the cytochrome P450 (CYP) family of enzymes, thus may modify the metabolism of other drugs through the CYP enzyme system. Omeprazole is the most widely studied for its interaction via this mechanism. Its strong affinity for CYP2C19 and moderate affinity for CYP3A4 makes it very likely to alter the pharmacokinetics of other drugs. Protease inhibitors are notable for this interaction: ritonavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir. Raltegravir, an integrase inhibitor is also known for this. Moclobemide, diazepam, proguanil, phenytoin, warfarin which are largely metabolized by CYP2C19 are altered via competitive inhibition with omeprazole [20, 21]. Despite its significant pharmacokinetic interaction, several medications including antacids, bortezomib, ciprofloxacin extended release, gemifloxacin, nifedipine, metoprolol, NSAIDs, iron and theophylline, have not been found to interact with omeprazole [20].

The S-enantiomer of omeprazole is esomeprazole. It is metabolized by a major pathway, CYP2C19 and to a lesser extent by CYP3A4 [10]. The metabolites of esomeprazole include the hydroxy- and 5-O-desmethyl

Table 2. Adverse effects of PPI use [10, 11, 13, 25–30]

	Rabeprazole	Omeprazole	Esomeprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Dexlansoprazole
Gastro-intestinal	Constipation, hepatitis, diarrhea and flatulence, nausea and vomiting, rebound acid hypersecretion, polyps, C. difficile and other infectious diarrhea (including Salmonella and Campylobacter species), spontaneous bacterial peritonitis, upper abdominal pain, impaired B12 and Fe absorption, SIBO, gastric cancer following Helicobacter Pylori eradication, worsening of atrophic gastritis	Abdominal pain, diarrhea, constipation, flatulence, nausea and vomiting, xerostomia, abnormal LFTs and hepatitis	Flatulence, constipation, diarrhea, xerostomia, taste disturbance, hepatitis, nausea and vomiting	Abnormal LFTs and hepatitis, constipation, diarrhea, xerostomia, nausea and vomiting, upper abdominal pain, flatulence	Abnormal LFTs and hepatitis, taste disturbances, xerostomia, diarrhea, nausea and vomiting, flatulence, pancreatitis	Diarrhea, abdominal pain, flatulence, constipation, nausea, colonic inflammation
Respiratory	Increased respiratory tract infections including pneumonia	—	Bronchospasm	—		
Nervous system	Fatigue Dizziness Confusion Delirium Dementia, Depression Visual disturbances Hallucinations Sleep disorders Headache	Paresthesia Lightheadedness Depression Confusion Agitation Aggression Hallucinations Vertigo Drowsiness Headaches	Paresthesia Vertigo Agitation Headaches Depression Drowsiness Paresthesias	Visual disturbances Hallucinations Confusion Depression Sleep disorders	Confusion Insomnia Headache	Headache
Rheumatologic	Arthralgia Myalgia Hip fractures	Muscular weakness	Arthralgia	Myalgia Arthralgia	Arthralgia Myalgia	10–40% increased risk of bone fracture, Systemic lupus erythematosus
Allergic and Skin Changes	SJS Hypersensitivity Pruritus Interstitial nephritis Rash	Rash Stomatitis Urticaria Pruritus	Dermatitis Alopecia Photosensitivity Urticaria Rash	Hypersensitivity Steven Johnson syndrome Pruritus	Rash SJS	—
Dyselectrolytemia	Hyponatremia Hypomagnesemia with hypocalcemia Hypokalemia	Hyponatremia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia	Hyponatremia	Hyponatremia	—	Hypomagnesemia and symptoms
Other	Peripheral edema Kidney diseases Blood dyscrasia	Gynecomastia	Thrombocytopenia Leucopenia	Gynecomastia Interstitial nephritis Fatigue	Influenza-like illness Blood dyscrasia Edema Gynecomastia Fatigue	—

Table 3. PPIs interactions with cytochrome P450 enzymes

CYP	Esomeprazole	Omeprazole	Dexlansoprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabeprazole
2C8		*/-			-	
2C9		*/-			-	
2C19	*/-	*/-		*/-	*	*/-
2D6		*				
3A4	*	*				*

* Substrate; - Inhibitor

Table 4. Routes of administration, dosing, and bioavailability of PPIs [6, 10, 24, 31–35]

	Routes of administration	Bioavailability
Lansoprazole	PO: Contents of the capsular form may be dissolved in orange or apple juice — special consideration for patients with dysphagia and PEG; May not be chewed or crushed; Lasec MUPS indicated for NG tube delivery as Zoton fast abs may block tubes	90% — mealtime dosing may diminish the bioavailability
Dexlansoprazole	PO: Independent of meal time; prolonged release	Unreported
Esomeprazole	PO: May be swallowed whole; dispersed in water; administration by feeding tube Injection: over 3 min period IV infusion: over 10–30 min period	89% with repeated dosing after PO
Omeprazole	PO: Contents of the capsular form may be dispersed in water, apple or orange juice; followed by 1/2 a glass of water IV injection: slowly over 5 minutes IV infusion: administered in 100 mL Normal Saline or 5% Glucose over 20–30 min period SC: over 3–4 hours in palliative care patients (conflicting data regarding this mode of administration) PR: Suppositories for palliative care patients with swallowing difficulties and in children	40% after PO
Rabeprazole	PO: Enteric-coated tablets which must be swallowed whole without modifications	52–70% after PO
Pantoprazole	PO: Enteric-coated tablets which must be swallowed whole without modifications	77% after PO

PO — per oral; PR — per rectum, IV — intravenous

metabolites derived from cytochrome P450 (CYP) 2C19 metabolism, and a sulfone metabolite obtained via CYP3A4 metabolism [22]. Lansoprazole is metabolized by a major pathway, CYP2C19 and a minor pathway, CYP3A4. It is a moderate inhibitor of CYP2C19 and glycoprotein P [20] as well as an inducer of CYP1A2. Its metabolites are inactive and eliminated in bile and urine [10]. Dexlansoprazole, the R-enantiomer of lansoprazole, is comparatively more efficacious [23]. In addition, investigations have shown that it may be taken regardless of meal time schedule [24]. It is metabolized by CYP2C19 and CYP3A4 and is known to interact with atazanavir, nelfinavir, rifampicin, St. John’s wort, and fluvoxamine [23, 25]. Pantoprazole demonstrates a strong affinity for CYP2C19, CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C9 [4, 10]. Rabeprazole is metabolized through both CYP2C19 and CYP3A4 pathway. It is a moderate inhibitor of CYP2C19 as well as an inducer

of CYP1A2. Its metabolites are inactive and eliminated in bile and urine [10, 24].

Routes of administration and dosing

PPIs are administered mostly via an oral route with different bioavailability rates (Table 4). PPIs are available in different formulations ranging from capsules, tablets, immediate release, prolonged release, to subcutaneous and intravenous (omeprazole, pantoprazole) formulations. They include esomeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. They are dosed from 10 mg to 40 mg, once or twice daily or 80 mg daily parenterally. All drugs in this class have similar efficacy [3]. Dose adjustments for PPIs are necessary in cases of liver impairment and sometimes, in the elderly, renal failure does not affect the metabolism of the drugs (Table 5).

Table 5. PPIs dose adjustments in specific patient groups [10]

	Hepatic impairment	Renal impairment	Elderly
Dexlansoprazole	30 mg PO max	No dose adjustment	60 mg PO max
Lansoprazole	50% dose reduction	No dose adjustment	30 mg PO max*
Rabeprazole	No dose adjustment	No dose adjustment	No dose adjustment
Pantoprazole	Max 20 mg OM, perform regular LFTs	No dose adjustment	No dose adjustment
Omeprazole	Max 20 mg	No dose adjustment	No dose adjustment
Esomeprazole	Max 20 mg	No dose adjustment	No dose adjustment

* unless there are compelling clinical reasons; PO — per oral

No significant pharmacodynamic interactions have been observed with PPIs.

Conclusions and therapeutic implications

PPIs administration in the presence of suspicion of neoplastic disease must be withheld until the diagnosis of cancer has been established. PPIs may mask the symptoms of cancer thus diagnosis may be delayed.

Non-characteristic symptoms like fatigue, dizziness, drowsiness, as well as arrhythmias (are due to dyselectrolytemia e.g. hypomagnesemia) which develop insidiously in the setting of PPI use, should raise suspicion of the unwanted effect of the drug. Withdrawal of the drug is followed by normalization of electrolytes.

There is potential for drug interactions especially in the setting of polypharmacy among palliative care patients.

PPIs increase the risk of colonic polyps which may progress to cancer, therefore the use of PPIs must be limited to cases where absolutely necessary.

PPIs increase the risk of respiratory tract infections with resultant need for antibiotics. Since many physicians prescribe PPIs as a gastroprotective drug during antibiotic therapy, this creates a vicious cycle.

References

- Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(6): 528–34.
- Im WB, Blakeman DP, Davis JP. Irreversible inactivation of rat gastric (H⁺-K⁺)-ATPase in vivo by omeprazole. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 126(1): 78–82, indexed in Pubmed: [2982382](#).
- Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician.* 2002; 66(2): 273–280, indexed in Pubmed: [12152963](#).
- Scholten T. Long-term management of gastroesophageal reflux disease with pantoprazole. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(2): 231–243.
- Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet].
- Agar M, Webster R, Lacey J, et al. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(6): 529–531, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2004.10.005](#), indexed in Pubmed: [15589074](#).
- Ferguson HJ, Ferguson CI, Speakman J, et al. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Ann Med Surg (Lond).* 2015; 4(3): 264–270, doi: [10.1016/j.amsu.2015.07.018](#), indexed in Pubmed: [26288731](#).
- Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al. French Society for Palliative Care, French Society for Digestive Surgery, French Society for Gastroenterology, French Association for Supportive Care in Oncology, French Society for Digestive Cancer. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48(1): 75–91, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.08.022](#), indexed in Pubmed: [24798105](#).
- Bill Hulme and Sarah Wilcox. Guidelines on the management of bleeding for palliative care patients with cancer. *Yorkshire Palliative Medicine Clinical Guidelines Group* 2008.
- Dickman A. *Drugs in Palliative Care.* Oxford Medicine Online. 2012, doi: [10.1093/med/9780199660391.001.0001](#).
- Cheung KaS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for : a population-based study. *Gut.* 2018; 67(1): 28–35, doi: [10.1136/gutjnl-2017-314605](#), indexed in Pubmed: [29089382](#).
- Uwagawa T, Misawa T, Iida T, et al. Proton-pump inhibitor as palliative care for chemotherapy-induced gastroesophageal reflux disease in pancreatic cancer patients. *J Palliat Med.* 2010; 13(7): 815–818, doi: [10.1089/jpm.2009.0404](#), indexed in Pubmed: [20636150](#).
- Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; 63(5): 354–364, indexed in Pubmed: [28500192](#).
- Yang Yi, George KC, Shang WF, et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 1291–1299, doi: [10.2147/DDDT.S130568](#), indexed in Pubmed: [28479851](#).
- Zhu J, Qi X, Yu H, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6(8): 1179–1187, doi: [10.1177/2050640618773564](#), indexed in Pubmed: [30288280](#).
- Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* 2017; 152(1): 134–141, doi: [10.1053/j.gastro.2016.09.007](#), indexed in Pubmed: [27639806](#).

17. Bell EJ, St. Sauver JL, Roger V, et al. Proton Pump Inhibitor Use is Positively Associated with Incidence of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2017; 135: A253.
18. Pello Lázaro AM, Cristóbal C, Franco-Peláez JA, et al. Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169826, doi: [10.1371/journal.pone.0169826](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169826), indexed in Pubmed: [28103324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103324/).
19. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e015735, doi: [10.1136/bmjopen-2016-015735](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735), indexed in Pubmed: [28676480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676480/).
20. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014; 37(4): 201–211, doi: [10.1007/s40264-014-0144-0](https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0), indexed in Pubmed: [24550106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550106/).
21. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(8): 509–533, doi: [10.2165/11531320-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11531320-000000000-00000), indexed in Pubmed: [20608754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20608754/).
22. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40(6): 411–426, doi: [10.2165/00003088-200140060-00003](https://doi.org/10.2165/00003088-200140060-00003), indexed in Pubmed: [11475467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475467/).
23. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Dexamprazole - a new-generation proton pump inhibitor. *Przegl Gastroenterol*. 2015; 10(4): 191–196.
24. Goh KL, Choi MG, Hsu PI, et al. Pharmacological and Safety Profile of Dexamprazole: A New Proton Pump Inhibitor — Implications for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in the Asia Pacific Region. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016; 22(3): 355–366, doi: [10.5056/jnm15150](https://doi.org/10.5056/jnm15150), indexed in Pubmed: [26932927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932927/).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trajenta. ema.europa.eu (dostęp: 08.10.2019).
26. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. *Drugs*. 2017; 77(5): 547–561, doi: [10.1007/s40265-017-0712-6](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0712-6), indexed in Pubmed: [28233274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233274/).
27. Gueta I, Halkin H, Markovits N, et al. Proton pump inhibitors and the risk for gastric cancer: possible confounding by serum vitamin B . *Gut*. 2018; 67(10): 1904, doi: [10.1136/gutjnl-2017-315695](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315695), indexed in Pubmed: [29183922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183922/).
28. Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, et al. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: a comparison of cohort and self-controlled case series designs. *BMC Med Res Methodol*. 2013; 13: 82, doi: [10.1186/1471-2288-13-82](https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-82), indexed in Pubmed: [23800078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800078/).
29. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(7): 1001–1010, doi: [10.1038/ajg.2012.179](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.179), indexed in Pubmed: [22710578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710578/).
30. Chen Y, Liu B, Glass K, et al. High incidence of hospitalisation due to infectious gastroenteritis in older people associated with poor self-rated health. *BMJ Open*. 2015; 5(12): e010161, doi: [10.1136/bmjopen-2015-010161](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010161), indexed in Pubmed: [26719326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719326/).
31. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; 34(5): 185–194.
32. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 6(4): 423–435, doi: [10.1586/egh.12.18](https://doi.org/10.1586/egh.12.18), indexed in Pubmed: [22928894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928894/).
33. Wang Y, Zhang H, Meng L, et al. The pharmacokinetics and bioavailability of rabeprazole following single intravenous infusion and oral administration in healthy Chinese volunteers. *Drugs and Therapy Studies*. 2011; 1(1): 4, doi: [10.4081/dts.2011.e4](https://doi.org/10.4081/dts.2011.e4).
34. Zyllicz Z, van Sorge AA, Yska JP. Rectal omeprazole in the treatment of reflux pain in esophageal cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 15(3): 144–145, indexed in Pubmed: [9564112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564112/).
35. Choi MS, Chung SJ, Shim CK. Rectal absorption of omeprazole from suppository in humans. *J Pharm Sci*. 1996; 85(8): 893–894, doi: [10.1021/js950375w](https://doi.org/10.1021/js950375w), indexed in Pubmed: [8863285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863285/).

Iwona Zaporowska-Stachowiak^{1,2} , Mary-Tiffany Adannia Oduah³ ¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu²Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska³Koło Naukowe Studentów Anglojęzycznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Inhibitory pompy protonowej w opiece paliatywnej

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zaporowska-Stachowiak I., Oduah Adannia M.-T., Proton pump inhibitors in palliative care. *Palliat. Med. Pract.* 2019 tom 13, nr 2: 95–100.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 99–100.

Streszczenie

Podstawą leczenia choroby wrzodowej, choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) oraz zespołu Zollingera-Ellisona jest grupa leków znana jako inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*). Omeprazol, prototyp tej grupy, należy do grupy chemicznej benzinidazoli; wymiana grupy R odpowiada za zróżnicowanie profilu działań niepożądanych oraz właściwości różnych leków z tej grupy. Będąc wysoko skutecznym blokerem wydzielania kwasu żołądkowego, ta grupa leków działa poprzez zależne od dawki działanie hamujące na pompę protonową APTazy wodorowo-potasowej zlokalizowaną po luminalnej stronie komórek okładzinowych. Stosowanie PPI wskazane jest najczęściej w leczeniu choroby refluksowej przełyku wywołanej przez chemioterapię; są one ponadto lekami pierwszego wyboru w leczeniu niestrawności, zwalczaniu bakterii *Helicobacter pylori* oraz w zapobieganiu i leczeniu wrzodów wywołanych lekami z grupy NLPZ oraz glukokortykosteroidami. Istnieją dowody na fakt, że PPI mają zastosowanie w leczeniu krwioplucia oraz ograniczaniu występowania nawrotów krwawienia u pacjentów paliatywnych z chorobą wrzodową, a także w przypadkach rozlanego raka przełyku oraz żołądka. Profil działań niepożądanych jest inny dla każdego leku; mogą one potencjalnie wchodzić w interakcje, w szczególności w warunkach polipragmazji wśród chorych poddawanych opiece paliatywnej.

Palliat Med Pract 2019; 13, 2: 100–105

Słowa kluczowe: inhibitory pomp protonowych (PPI), polipragmazja, medycyna paliatywna, choroba refluksowa przełyku (GERD)

Wprowadzenie

Podstawą leczenia choroby wrzodowej, choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) oraz zespołu Zollingera-Ellisona jest grupa leków znana jako inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) [1]. Omeprazol, prototyp tej grupy, należy do grupy chemicznej benzinidazoli;

wymiana grupy R odpowiada za zróżnicowanie profilu działań niepożądanych oraz właściwości różnych leków z tej grupy. Będąc wysoko skutecznym blokerem wydzielania kwasu żołądkowego, ta grupa leków działa poprzez zależne od dawki działanie hamujące [2] na pompę protonową, znaną też jako APTaza wodorowo-potasowa zlokalizowana po luminalnej stronie komórki okładzinowej.

Adres do korespondencji:

Iwona Zaporowska-Stachowiak
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: iwozapor@ump.edu.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 2, 100–105
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

Tabela 1. Aktualnie dostępne PPI oraz ogólne wskazania do ich stosowania [4, 10, 25]

Inhibitory pompy protonowej	Wskazania do stosowania
Esomeprazol	GERD, choroba wrzodowa wywołana NLPZ
Dekslanzoprazol	GERD, refluks przełykowy
Lanzoprazol	Refluks przełykowy, choroba wrzodowa wywołana NLPZ
Omeprazol	Łagodne wrzody, wrzody dwunastnicy, refluks przełykowy, choroba wrzodowa wywołana NLPZ, niestrawność
Pantoprazol	Wrzody żołądka i dwunastnicy, refluks przełykowy, choroba wrzodowa wywołana NLPZ
Rabeprazol	Łagodne wrzody żołądka, wrzody dwunastnicy, GERD, choroba wrzodowa wywołana NLPZ

GERD (*gastroesophageal reflux disease*) — choroba refluksowa przełyku; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Inhibitory pompy protonowej mają określone zastosowanie w: przełyku Barreta, zapaleniu błony śluzowej przełyku, GERD [4], chorobie wrzodowej, zwalczaniu bakterii *Helicobacter pylori*, krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapobieganiu i leczeniu wrzodów wywołanych przez NLPZ oraz zapobieganiu i leczeniu wrzodów wywołanych przez jednoczesne podanie NLPZ i glikokortykosteroidów (GC, *glucocorticosteroids*) [5], w celu gastroprotekcijnym, podczas gdy wyłączenie podanie GC nie zawsze gwarantuje zastosowanie PPI. Dodatkowo są one lekami pierwszego wyboru w leczeniu niestrawności (w dolegliwościach bólowych podbrzusza, zgadze oraz regurgitacji) (tab. 1) [6].

Wskazania do stosowania inhibitorów pompy protonowej w opiece paliatywnej

Poza wyżej wymienionymi wskazaniami, PPI mają bardzo określone zastosowanie w warunkach opieki paliatywnej: są szczególnie ważne w leczeniu choroby refluksowej przełyku wywołanej przez chemioterapię; leczenie ma na celu zmniejszenie ilości wydzieliny w przypadku wystąpienia wymiotów wynikających z niedrożności żołądkowo-jelitowej [7, 8]. Istnieją dowody na to, że zasadne jest stosowanie PPI w leczeniu krwioplucia oraz w ograniczaniu występowania nawrotów krwawienia u pacjentów paliatywnych z chorobą wrzodową.[9]

Inhibitory pompy protonowej stosowane są w leczeniu rozszanych nowotworów przełyku oraz żołądka [10, 11]. W jednym z badań rabeprazol sodowy znacząco złagodził objawy GERD u pacjentów chorujących na nowotwór trzustki, leczonych gemcytabiną oraz S-1 [12]. Inhibitory pompy protonowej są również skuteczne w leczeniu niestrawności, aczkolwiek wyniki leczenia u niektórych pacjentów nie są zadowalające.

Działania niepożądane stosowania inhibitorów pompy protonowej

Pomimo wysokiego profilu bezpieczeństwa, PPI wywołują istotne działania niepożądane, dobrze udokumentowane w literaturze [13]. Mogą one być ogólnoustrojowe i obejmują: ostrą reakcję zapalną skutkującą zaburzeniami czynności nerek poprzez mechanizm immunologiczny [14], zwiększone występowanie zakażenia *Clostridium difficile*, złamania kości biodrowej, polipy jelitowe, infekcje dróg oddychowych oraz zapalenie płuc, niedokrwistość megaloblastyczną, anemię wywołaną niedoborem żelaza (mikrocytarną), hipomagnezemię, zwiększone ryzyko zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, zwiększone ryzyko występowania zaburzeń mikroflory jelitowej skutkującej kolonizacją jelita, biegunkę, niedrożność jelita krótkiego (SBO, *short bowel obstruction*) oraz samoistne bakteryjne zapalenia otrzewnej (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*), częstsze występowanie demencji oraz zwiększone ryzyko złamań kości biodrowej (tab. 2). Ze względu na podobny mechanizm zmian w mikrobiocie jelitowej, stosowanie PPI wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia encefalopatii u pacjentów z niewydolnością wątroby [15, 16]. Inhibitory pompy protonowej zwiększają również częstotliwość występowania zaostrzenia niewydolności serca, nawet u pacjentów objętych opieką paliatywną [17, 18]. Badania wykazały też zwiększone ryzyko śmierci u pacjentów powyżej 65. roku życia [19].

Interakcje z lekami

Inhibitory pompy protonowej są dobrze tolerowaną grupą leków, mającą niewiele działań niepożądanych zaobserwowanych w warunkach klinicznych. Niemniej jednak, grupa ta wchodzi w interakcje z innymi lekami poprzez różnorodne mechanizmy (tab. 3). Z tego powodu stosowanie

Tabela 2. Działania niepożądane stosowania PPI [10, 11, 13, 25–30]

	Rabeprazol	Omeprazol	Esomeprazol	Pantoprazol	Lanzoprazol	Deksłanzo- prazol
Ze strony układu pokarmowego	Zaparcie, zapalenie wątroby, biegunka i gazy jelitowe, mdłości i wymioty, hipersekrecja kwasu żołądkowego, polipy, <i>C. difficile</i> i inne biegunki zakaźne (włącznie z gatunkami <i>Salmonella</i> oraz <i>Campylobacter</i>), samoistne zapalenie otrzewnej, ból w górnej części brzucha, upośledzone wchłanianie B ₁₂ oraz Fe, SIBO, nowotwór żołądka po zwalczeniu <i>Helicobacter pylori</i> , pogorszenie się zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka	Ból brzucha, biegunka, zaparcie, gazy jelitowe, mdłości i wymioty, kserostomia, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych oraz zapalenie wątroby	Gazy jelitowe, zaparcie, biegunka, kserostomia, zaburzenia smaku, zapalenie wątroby, mdłości, wymioty	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zaparcie, biegunka, kserostomia, mdłości i wymioty, ból w górnej części brzucha, gazy jelitowe	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zaburzenia smaku, kserostomia, biegunka, mdłości i wymioty, gazy jelitowe, zapalenie trzustki	Biegunka, ból brzucha, gazy jelitowe, zaparcie, mdłości, zapalenie okrężnicy
Ze strony układu oddechowego	Zwiększenie liczby infekcji układu oddechowego, włącznie z zapaleniem płuc	—	Skurcz oskrzeli	—		
Ze strony układu nerwowego	Zmęczenie, zawroty głowy, dezorientacja, majaczenie, demencja, depresja, zaburzenia widzenia, halucynacje, zaburzenia snu, bóle głowy	Parestezja, oszołomienie, depresja, dezorientacja, pobudzenie, agresja, halucynacje, Vertigo Senność, bóle głowy	Parestezja, Vertigo, pobudzenie, bóle głowy, depresja, senność, parestezje	Zaburzenia widzenia, halucynacje, dezorientacja, depresja, zaburzenia snu	Dezorientacja, bezsenność, bóle głowy	Bóle głowy
Reumatologiczne	Bóle stawów, bóle mięśni, złamania kości biodrowej	Słabość mięśni	Bóle stawów	Bóle mięśni, bóle stawów	Bóle stawów, bóle mięśni	Ryzyko złamania kości zwiększone o 10–40%, toczeń rumieniowaty układowy
Alergie oraz zmiany skórne	SJS, nadwrażliwość, świąd, śródmiąższowe zapalenie nerek, wysypka	Wysypka, zapalenie jamy ustnej, pokrzywka, świąd	Zapalenie skóry, łysienie, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka	Nadwrażliwość zespół Stevensa-Johnsona świąd	Wysypka SJS	—
Dyselektrolitemia	Hiponatremia, hipomagnezemia z hipokalcemią, hipokalemia	Hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia	Hiponatremia	Hiponatremia	—	Hipomagnezemia oraz objawy
Inne	Obrzęk obwodowy, choroby nerek, nieprawidłowy skład krwi	Ginekomastia	Małopłytkowość, leukopenia	Ginekomastia, śródmiąższowe zapalenie nerek, zmęczenie	Choroby grypopodobne, nieprawidłowy skład krwi, obrzęk, ginekomastia, zmęczenie	—

Tabela 3. Interakcje PPI z enzymami cytochromu P450

CYP	Esomeprazol	Omeprazol	Dekslanzoprazol	Lanzoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
2C8		*/-			-	
2C9		*/-			-	
2C9	*/-	*/-		*/-	*	*/-
2D6		*				
3A4	*	*				*

* Substrat; - inhibitor

Tabela 4. Drogi podania, dawkowanie oraz biodostępność PPI [6, 10, 24, 31–35]

	Drogi podania	Biodostępność
Lanzoprazol	Doustnie: zawartość kapsułki może zostać rozpuszczona w soku pomarańczowym lub jabłkowym — szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z trudnościami w przelżywaniu oraz z PEG; nie można żuć ani rozgniatać; do podania przez sondę nosowo-żołądkową zaleca się Lasec MUPS, ponieważ Zoton FasTabs mogą zatkać sondę	90% — podawanie w porze posiłku może zmniejszyć biodostępność
Dekslanzoprazol	Doustnie: Niezależnie od pory posiłku; preparat o przedłużonym uwalnianiu	Niezgłoszone
Esomeprazol	Doustnie: może być potykany w całości; rozpuszczany w wodzie, podawany przez sondę żywieniową Iniekcja: przez 3 min Infuzja dożylna: przez 10–30 min	89% z powtórным dawkowaniem po podaniu doustnym
Omeprazol	Doustnie: zawartość kapsułki może zostać rozpuszczona w wodzie, soku jabłkowym bądź pomarańczowym; następnie należy wypić 1/2 szklanki wody Iniekcja dożylna: powoli przez 5 min Infuzja dożylna: preparat podawany jest 100 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 5% przez 20–30 min Podskórnie: przez 3–4 godziny u pacjentów paliatywnych (istnieją sprzeczne dane odnośnie tej metody podania preparatu) Doodbytniczo: czopki dla pacjentów objętych opieką paliatywną, którzy mają trudności w oddychaniu oraz dla dzieci	40% po podaniu doustnym
Rabeprazol	Doustnie: tabletki w kwasoodpornej powłoce, które muszą zostać połknięte w całości	52–70% po podaniu doustnym
Pantoprazol	Doustnie: tabletki w kwasoodpornej powłoce, które muszą zostać połknięte w całości	77% po podaniu doustnym

PPI jednocześnie z innymi lekami może prowadzić do niepowodzenia w leczeniu lub do wystąpienia toksycznego działania leku z powodu złego wchłaniania się lub zbyt wysokiego stężenia leku. Grupa PPI najczęściej badana jest pod kątem interakcji z omeprazolem oraz esomeprazolem [20].

Inhibitory pompy protonowej, a w szczególności pantoprazol sodowy, mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami poprzez zmianę kwasowości żołądka, co może wpływać na rozpuszczalność i wchłanianie tych leków. Podnoszenie pH żołądka znacznie ogranicza wchłanianie niektórych leków, takich jak: mykofenolan mofetyl, itrakonazol, ketokonazol [20], atazanawir, digoksyna, erlotinib, FeSO₄, zawiesina metronidazolu [10].

Inhibitory pompy protonowej metabolizowane są przez grupę enzymów cytochromu P450 (CYP) i z tej przyczyny mogą zmieniać metabolizm innych

leków poprzez system enzymów CYP. Omeprazol jest najszerzej badany pod kątem interakcji zachodzących poprzez ten mechanizm. Jego silne pokrewieństwo z CYP2C19 oraz umiarkowane pokrewieństwo z CYP3A4 sprawia, że istnieje duże prawdopodobieństwo, że będzie on zmieniał farmakokinetykę innych leków. Inhibitory proteazy są znane z takiej interakcji: ritonawir, atazanawir, nelfinawir, sakwinawir, indinawir. Znany jest z tego również raltegrawir, inhibitor integrazy. Moklobemid, diazepam, proguanil, fenytoina, warfaryna, które są w dużym stopniu metabolizowane przez CYP2C19, są zmieniane poprzez kompetywną inhibicję z omeprazolem [20, 21]. Pomimo znacznych interakcji farmakokinetycznych, wśród kilku leków, między innymi: antacidi, bortezompibu, cyprofloksacyny o wydłużonym czasie uwalniania, gemifloksacyny, nifedypiny, metropololu, NLPZ, żelaza i teofiliny, nie stwierdzono interakcji z omeprazolem [20].

Tabela 5. Dostosowanie dawki PPI w określonych grupach pacjentów [10]

	Zaburzenia czynności wątroby	Zaburzenia czynności nerek	Osoby starsze
Dekslanzoprazol	30 mg maksimum przy doustnym podaniu preparatu	Brak dostosowania dawki	60 mg maksimum przy doustnym podaniu preparatu
Lanzoprazol	Redukcja dawki o 50%	Brak dostosowania dawki	30 mg maksimum przy doustnym podaniu preparatu*
Rabeprazol	Brak dostosowania dawki	Brak dostosowania dawki	Brak dostosowania dawki
Pantoprazol	Maksymalnie 20 mg co rano, należy przeprowadzać regularne próby wątrobowe	Brak dostosowania dawki	Brak dostosowania dawki
Omeprazol	Maksymalnie 20 mg	Brak dostosowania dawki	Brak dostosowania dawki
Esomeprazol	Maksymalnie 20 mg	Brak dostosowania dawki	Brak dostosowania dawki

* chyba że istnieją istotne przesłanki kliniczne

Enancjomerem S omeprazolu jest esomeprazol. Metabolizowany jest przez jeden z głównych szlaków — CYP2C19, oraz w mniejszym stopniu przez CYP3A4 [10]. Do metabolitów esomeprazolu zalicza się hydroksy- i 5-O-desmetylometabolity pochodzące z metabolizmu cytochromu P450 (CYP) 2C19 oraz metabolity sulfonu uzyskane poprzez metabolizm CYP3A4 [22]. Lanzoprazol metabolizowany jest przez jeden z głównych szlaków, CYP2C19 oraz jeden z pomniejszych szlaków, CYP3A4. Jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19 oraz glikoproteiny P [20], a także induktorem CYP1A2. Jego metabolity są nieaktywne i usuwane w żółci oraz w moczu [10]. Dekslanzoprazol, enancjomer R lanzoprazolu, jest relatywnie bardziej skuteczny [23]. Dodatkowo badania wykazały, że może być on przyjmowany niezależnie od pór posiłków [24]. Metabolizowany jest przez CYP2C19 oraz CYP3A4 i wiadomo, że wchodzi w interakcje z atazanawirem, nelfinawirem, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym oraz fluwoksaminą [23, 25]. Pantoprazol wykazuje silne pokrewieństwo z CYP2C19, CYP3A4, CYP2C8 oraz dla CYP2C9 [4, 10]. Rabeprazol jest metabolizowany poprzez szlaki CYP2C19 oraz CYP3A4. Jest to umiarkowany inhibitor CYP2C19, a także induktor CYP1A2. Jego metabolity są nieaktywne i usuwane są w żółci oraz w moczu [10, 24].

Drogi podania oraz dawkowanie

Inhibitory pompy protonowej podawane są głównie doustnie, a ich biodostępność po podaniu jest zróżnicowana (tab. 4). Dostępne są w różnych formach — od kapsułek i tabletek o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu po formy preparatu podawane podskórnym lub dożylnym (omeprazol, pantoprazol). Zaliczają się do nich: esomeprazol, deklanzoprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol oraz

rabeprazol. Podaje się je w dawkach 10–40 mg raz bądź dwa razy na dobę lub pozajelitowo w dawce 80 mg dziennie. Wszystkie leki tej grupy mają podobną skuteczność [3]. Dostosowanie dawki PPI jest niezbędne u pacjentów, u których występuje upośledzenie czynności wątroby; czasami, u osób starszych, niewydolność nerek nie wpływa na metabolizm leków (tab. 5). W przypadku PPI nie zaobserwowano istotnych interakcji farmakodynamicznych.

Wnioski i implikacje terapeutyczne

Podawanie PPI w sytuacji, gdy podejrzewa się obecność choroby nowotworowej musi zostać wstrzymane do czasu diagnozy. Inhibitory pompy protonowej mogą maskować objawy nowotworu i opóźnić diagnozę.

Nieswoiste objawy, takie jak zmęczenie, zawroty głowy, senność i arytmie (występujące ze względu na dyselektrolitemie, np. hipomagnezemię), które rozwijają się podstępnie w trakcie stosowania preparatów PPI, powinny wzbudzić podejrzenie pojawienia się działania niepożądanego leku. Po zaprzestaniu stosowania leków następuje normalizacja elektrolitów.

Istnieje możliwość interakcji z lekami, szczególnie w warunkach polipragmazji u pacjentów objętych opieką paliatywną.

Inhibitory pompy protonowej zwiększają ryzyko wystąpienia polipów okrężnicy, które mogą rozwijać się w nowotwory, zatem leczenie preparatem PPI musi być ograniczone do sytuacji, w których jest ono absolutnie niezbędne.

Inhibitory pompy protonowej podnoszą ryzyko wystąpienia infekcji dróg oddechowych, które mogą skutkować potrzebą wdrożenia antybiotykoterapii. Ponieważ wielu lekarzy przepisuje PPI jako lek gastroprotekcyny w jej trakcie, tworzy się błędne koło.