

A Review of Gastrointestinal Drugs; Pharmaceutical Category of Proton Pump Inhibitors (PPIs)

دسته دارویی مهارکننده‌های پمپ پروتون، قوی‌ترین مهارکننده‌های ترشح اسید معده هستند که در درمان بیماری‌هایی مانند GERD (Gastroesophageal Reflux Disease) و زخم‌های گوارشی و همچنین برای پیشگیری از زخم‌های گوارشی ناشی از مصرف NSAIDs به کار می‌روند. این داروها با اتصال غیر قابل بازگشت و مهار سیستم آنزیمی H^+/K^+ ATPase یا پمپ پروتونی، تولید بیش از حد اسید توسط سلول‌های جداری موجود در پوشش داخلی معده را مهار می‌کنند.

PPIs بازهای ضعیف چربی دوستی هستند که از غشاء سلول‌های جداری معده عبور کرده و وارد این سلول‌ها می‌شوند. ارتباط قوی بین غلظت پلاسمایی این داروها و اثربخشی آن‌ها وجود ندارد زیرا PPIs به صورت کوالان به پمپ پروتون متصل و منجر به مهار غیرقابل بازگشت آن می‌شوند. در نتیجه سلول‌های جداری معده با تولید پمپ‌های پروتون جدید یا فعال‌سازی باقی‌مانده پمپ‌ها، ترشح اسید را تداوم می‌بخشند. به این دلیل، علی‌رغم نیمه عمر نسبتاً کم این داروها (حدود ۲-۱۰ ساعت)، مدت زمان اثربخشی آن‌ها (۷۲-۴۸ ساعت) بسیار طولانی‌تر است. ترکیبات مهارکننده پمپ پروتون در محل نهایی ترشح اسید عمل نموده و مؤثرترین عوامل موجود در سرکوب ترشح اسید به شمار می‌آیند.

اشکال تزریقی این داروها به عنوان درمان کمکی در بیماران با ریسک بالای خونریزی گوارشی ناشی از عمل اندوسکوپی استفاده می‌شوند. افزایش pH معده باعث پایداری لخته زخم شده و ریسک خونریزی را کاهش می‌دهد. امپرازول، اس-امپرازول، پنتوپرازول، لانتوپرازول و رایبرازول از جمله داروهای مهارکننده پمپ موجود در ایران هستند.



Corresponding author:
Elahe Esmaeelpanah; Pharm.D

Email: E.esmaeelpanah@gmail.com

نویسنده مسئول: دکتر الهه اسماعیل پناه؛

Elahe Esmaeelpanah, Roya Jabhari

الهه اسماعیل پناه، رویا جباری^۱

^۱ کارشناس مرکز اطلاع رسانی داروها و سموم، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

How to cite this article: Esmaeelpanah E, Jabhari R. A Review of Gastrointestinal Drugs; Pharmaceutical Category of Proton Pump Inhibitors (PPIs). *J Mashhad Med Coun* 2018;21:90-3.

مروری بر داروهای گوارشی؛ دسته دارویی مهارکننده‌های پمپ پروتون

اندوسکوپی استفاده می‌شوند. افزایش pH معده باعث پایداری لخته زخم شده و ریسک خونریزی را کاهش می‌دهد. امپرازول، اس-امپرازول، پنتوپرازول، لانتوپرازول و رابپرازول از جمله داروهای مهارکننده پمپ موجود در ایران هستند.

اشکال دارویی مهارکننده‌های پمپ پروتون

ترکیبات مهارکننده پمپ در تماس با اسید معده غیرفعال می‌شوند. بنابراین، این داروها عموماً به شکل قرص‌ها یا کپسول‌های روکش روده‌ای طراحی می‌شوند که به صورت دست نخورده از معده عبور کرده و از قسمت پروگزیمال روده کوچک جذب می‌شوند. امپرازول، اس-امپرازول و لانتوپرازول حاوی گرانول‌های روکش روده ای (حساس به pH) در داخل کپسول هستند. پنتوپرازول و رابپرازول به صورت قرص موجود هستند که نباید شکسته یا جویده شوند. برای کودکان یا بیمارانی که قادر به بلع کپسول‌ها نیستند، می‌توان محتوای کپسول‌ها را با آب سیب مخلوط و یا در آب پرتقال حل کرد. به‌علاوه، اشکال تزریقی پنتوپرازول (۴۰ mg) و سوسپانسیون خوراکی امپرازول (۲۰ mg) نیز در بازار دارویی ایران وجود دارند.

مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون در کودکان

به تازگی مصرف اس-امپرازول برای کودکان ۱ تا ۱۱ سال که مبتلا به بیماری GERD هستند، تأیید شده است.

دوزها و نحوه مصرف دسته دارویی مهارکننده‌های پمپ پروتون

در صورتی که PPIs در دوزهای معادل جدول ۱ استفاده شوند، اثرات ضدترشحاتی و میزان بهبودی بیماری GERD یکسان خواهد بود. امپرازول، اس-امپرازول و لانتوپرازول باید حتماً یک ساعت قبل از غذا مصرف شوند. در مصرف رابپرازول و پنتوپرازول محدودیت زمانی وجود ندارد.

عوارض مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون ناراحتی‌های گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، نفخ و درد شکمی) و عوارض سیستم عصبی مرکزی (سرگرد و گیجی) از جمله عوارض شایع این داروها به‌شمار می‌آیند.

ایمنی داروهای مهارکننده پمپ پروتون

مطابق با یافته‌های برخی تحقیقات، PPIs در مصرف طولانی مدت و یا دوزهای بالا با افزایش ریسک پنومونی و عفونت کلستری‌دوم دینیسیل، افزایش ترشح گاسترین و بالا رفتن خطر بروز بدخیمی‌های گوارشی، کمبود ویتامین B۱۲، هایپومنیزیمی و شکستگی‌های استخوانی همراه بوده است. اگرچه، این عوارض بعد از حدود ۱۱ سال مصرف مداوم PPIs بروز می‌کند. به‌طور کلی تفاوت عمده‌ای از نظر خطر بروز عوارض و پروفایل ایمنی بین داروهای مهارکننده‌های پمپ پروتون دیده نشده است.

جهت تأیید ارتباط مصرف طولانی مدت PPIs و افزایش خطر شکستگی‌های استخوانی مطالعات بیشتری لازم است. در حال حاضر آسایشات سنجش تراکم استخوان و تجویز مکمل‌های کلسیم به منظور پیشگیری از بروز شکستگی‌های استخوانی در مصرف طولانی مدت PPIs توصیه نمی‌شود. کاهش میزان آزادسازی ویتامین B۱۲ از منابع غذایی که به علت افزایش pH معده رخ می‌دهد، تنها در سالمندان، افراد گیاه‌خوار و مصرف‌کنندگان مزمن الکل مشکل‌ساز

جدول ۱. دوزهای توصیه شده داروهای مهارکننده پمپ پروتون در بیماری GERD

نام دارو				درجه بیماری GERD
پنتوپرازول	رابپرازول	اس امپرازول	امپرازول	متوسط
40 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	شدید
40 mg BID	40 mg BID	40mg BID	20 mg BID	درمان نگهدارنده
40 mg QD	20 mg QD	20 m QD	20 mg QD	



فنی-توتین و وارفارین حائز اهمیت است (جدول ۲). مهمترین تداخل آنزیمی با مهار ایزوآنزیم $CYP2C19$ توسط امپرازول و اس-امپرازول ایجاد می‌شود. کلپیدوگرل برای تبدیل شدن به فرم فعال نیاز به این ایزوآنزیم دارد. همچنین، القای $CYP1A$ به میزان کمتری توسط لانزوپرازول می‌تواند منجر به کاهش غلظت تتوفیلین شود. پنتوپرازول به علت مسیر متابولیکی متفاوت، کمترین پتانسیل تداخل را دارد.

۳. برخی داروها می‌توانند با تأثیر بر سیستم‌های آنزیمی منجر به تغییر متابولیسم PPIs شوند. به عنوان مثال جینکوبیلوبا با القای آنزیم $CYP2C19$ و گل راعی (هایپرکوم پرفوراتوم) با القای آنزیم‌های $CYP2C19$ و $CYP2A4$ باعث افزایش متابولیسم PPIs و فلووکسامین با مهار آنزیم $CYP2C19$ و ماکرولیدها (مانند کلاریترومایسین) با مهار آنزیم $CYP3A4$ باعث کاهش متابولیسم PPIs می‌شوند.

۴. مصرف همزمان PPIs با آنالوگ‌های پروستاگلاندین (مانند

است. توصیه می‌شود در این افراد سطح ویتامین B_{12} به صورت دوره‌ای اندازه‌گیری شود. همچنین، در مصرف بیش از یک سال بروز اختلال در جذب منیزیم شایع است. طبق توصیه سازمان غذا و داروی آمریکا بهتر است سطح منیزیم خون در حین و قبل از شروع درمان بیماری با PPIs اندازه‌گیری شود.

تداخلات دارویی مهارکننده‌های پمپ پروتون

۱. این داروها با افزایش pH معده می‌توانند باعث کاهش جذب بازهای ضعیف (مانند ایتراکونازول، نمک‌های آهن و ویتامین ب۱۲) و همچنین افزایش جذب اسیدهای ضعیف (مانند دیگوکسین) شوند. به علاوه، افزایش pH معده می‌تواند منجر به کاهش سرعت هیدرولیز مایکوفنولات مقتیل و در نتیجه کاهش فراهمی زیستی مایکوفنولیک اسید شود.

۲. تغییر متابولیسم داروها از طریق تحریک یا مهار آنزیم‌های سیتوکرومی در بیماران مصرف‌کننده داروهای با پنجره درمانی باریک مانند دیازپام،

جدول ۲. مهم‌ترین تداخلات آنزیمی داروهای مهارکننده پمپ پروتون

دارو	آنزیم‌ها	مهم‌ترین تداخلات از نظر بالینی
امپرازول	2C19 3A4	مهار فعال‌سازی کلپیدوگرل کاهش متابولیسم فنی-توتین، وارفارین و دیازپام
اس-امپرازول	2C19 3A4	مهار فعال‌سازی کلپیدوگرل کاهش متابولیسم فنی-توتین، وارفارین و دیازپام
لانزوپرازول	2C19 3A4	کاهش متابولیسم تاکرولیموس
پنتوپرازول	این دارو عمدتاً توسط سولفونیل اوره از سیتوزولی متابولیزه شده و تداخلات دارویی آن مشابه با سایر داروهای این دسته نمی‌باشد.	
رابپرازول	2C19 3A4	

جدول ۴. مقایسه فراهمی زیستی داروهای مهار کننده پمپ پروتون

امپرازول	اس امپرازول	لانتوپرازول	رابپرازول	پنتوپرازول
۴۵٪	۶۴٪	۸۵٪	۵۲٪	۷۷٪

مهار کننده پمپ پروتون در جدول ۳ درج شده است. مقایسه ترکیبات مهار کننده پمپ در GERD و ازوفاژیت: همان طور که در جدول ۴ مشاهده می شود؛ لانتوپرازول و پنتوپرازول بیشترین فراهمی زیستی را دارند.

در بالین، ملاک مناسبی برای اندازه گیری میزان پاسخ دهی افراد به PPIs وجود ندارد و بیشتر افراد با مصرف هر کدام از PPIs بهبود می یابند. ممکن است برخی افراد پاسخ دهی بهتری به نوع خاصی از PPI داشته باشند. بنابراین ممکن است در صورتی که بعد از ۶ هفته بهبودی ایجاد نشد، پزشک معالج دوزهای بالاتر یا نوع دیگری از PPIs را انتخاب کند. همانطور که گفته شد، ترکیبات مهار کننده پمپ در دوزهای معادل اثربخشی مشابهی دارند. در کشورهای آمریکای شمالی، PPIs انتخابی با در نظر گرفتن شواهد موجود در زمینه اثربخشی، ایمنی، هزینه و سایر فاکتورها، امپرازول و لانتوپرازول (OTC) هستند.

در صورتی که بیمار به ازوفاژیت مبتلا است، اس-امپرازول، پنتوپرازول و رابپرازول گزینه های مناسب تری هستند زیرا در نتایج برخی مطالعات، اثربخشی بهتر آن ها در این زمینه نشان داده شده است.

مصرف مهار کننده های پمپ پروتون در دوران بارداری
امپرازول در رده C و سایر ترکیبات در رده B هستند.

نتیجه گیری

برای درمان بیمار مبتلا به ازوفاژیت، تجویز اس-امپرازول، پنتوپرازول و رابپرازول نسبت به سایر مهار کننده های پمپ پروتون اولویت دارند. همچنین، در صورت مصرف کلپیدوگرل، PPI انتخابی پنتوپرازول خواهد بود. در سایر موارد ترکیبات مهار کننده پمپ در دوزهای معادل (جدول ۱) اثربخشی یکسانی دارند.

جدول ۳- مقایسه هزینه ماهیانه داروهای مهار کننده پمپ پروتون موجود در ایران در سال ۱۳۹۵

نام ژنریک	دفعات مصرف	میانگین هزینه ماهیانه (تومان) در سال ۹۵
اس-امپرازول ۲۰	روزانه ۱ عدد	۱۰۵۰۰
اس-امپرازول ۴۰	روزانه ۱ عدد	۱۹۵۰۰
لانتوپرازول ۱۵	روزانه ۱ عدد	۱۰۵۰۰
لانتوپرازول ۳۰	روزانه ۱ عدد	۱۸۰۰۰
امپرازول ۲۰	روزانه ۱ عدد	۷۵۰۰-۵۰۰۰
پنتوپرازول ۲۰	روزانه ۱ عدد	۶۶۰۰
پنتوپرازول ۴۰	روزانه ۱ عدد	۱۰۵۰۰
رابپرازول ۲۰	روزانه ۱ عدد	۳۶۰۰

میزوپروستول) و آنالوگ های سوماتواستاتین (مانند اکترنوتاید) منجر به کاهش قابل توجه در اثرات ضد ترشجی آن ها می شود.

۵. تجویز همزمان PPIs و بلوک کننده های گیرنده هیستامین برای کنترل بهتر ترشح اسید در طول شبانه روز، به گونه ای که PPIs در صبح و مهار کننده های گیرنده هیستامینی در شب تجویز شوند، امکان پذیر است.

تنظیم دوز مهار کننده های پمپ پروتون

نیازی به کم کردن دوز مهار کننده های پمپ پروتون در سالمندان و بیماران کلیوی نمی باشد، اما در بیمارانی که دچار نارسایی شدید کبدی هستند، کاهش دوز توصیه می شود.

مقایسه ترکیبات مهار کننده پمپ

عرضه داروهای مختلف مهار کننده های پمپ پروتون منجر به استفاده بی رویه از این داروها در درمان انواع مختلف ناراحتی های گوارشی ناشی از ترشح اسید شده است. این داروها از نظر کارایی مشابه بوده اما هزینه آن ها متفاوت است. میانگین هزینه ماهیانه هریک از داروهای

لطفاً به این مقاله از ۱ تا ۲۰ امتیاز دهید و به شماره پیامک مجله (۳۰۰۰۷۸۳۸) ارسال فرمایید.

کد مقاله: ۷۵۰۴ نحوه امتیازدهی: امتیاز - شماره مقاله

References

1. Smith H. A review of proton-pump inhibitors. *South African Pharmaceutical J* 2014;81:13-6.
2. Koda-Kimble MA, Alldredge BK. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
4. Horenkamp JR, Polley MM, Stevenson KK, managing eds. Drug Facts and Comparisons 2015. Philadelphia, Pennsylvania, United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
5. Using the Proton Pump Inhibitors to Treat Heartburn and Stomach Acid Reflux, Comparing effectiveness, safety and price. New York: Consumer Reports Best Buy Drugs; 2013.
6. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders [Internet]. 2016 [cited 7/18/2016]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search_result&search=proton+pump+inhibitors+comparison&selectedTitle=1~150.
7. Tatro DS. Drug Interaction Facts 2015. Philadelphia, Pennsylvania, United States: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.