

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARININ TEDAVİSİNDE PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN İV KULLANIMI

Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının en sık görülen nedeni peptik ülser hastalığıdır ve vakaların yarısından fazlasından sorumludur. Tedavide kaydedilen belirgin ilerlemelere rağmen hastalığın ölümcül komplikasyonlarından biri olan kanama halen daha ciddi bir sorun olma özelliğini sürdürmektedir. İleri yaş, aspirin ve/veya NSAİİ kullanımı ve komorbid hastalıkların varlığında mortalite %30 lara kadar çıkabilmektedir(1). Peptik ülser kanamalarında vakaların büyük bir çoğunluğunda (%75-80) kanama spontan durmakta, hastaların daha az bir kısmında tıbbi veya cerrahi müdahale gerekmektedir. Kanayan peptik ülserde de ilk uygulanması gereken tedavi kanamanın durdurulmasına yönelik endoskopik girişimler olmakla birlikte bu yöntemlerle kanaması durdurulan hastaların %15-20 (%5-30) kadarında 24 ila 72 saat içinde kanama tekrarlayabilmektedir (2,3,4).

Peptik ülser kanamasında intragastrik pH nın önemi nedir?

Bilindiği gibi mide asidi ve pepsin, koagülasyon faktörleri, trombosit agregasyonu ve fibrin polimerizasyonu ile etkileşerek koagülasyonun gecikmesine ve oluşmuş koagülümün kısa sürede erimesine yol açar. Alkalem ortamda ($pH > 4$) hem koagülasyon kolaylaşmakta hem de oluşmuş koagülümün erimesi gecikmektedir. Ayrıca, alkalem ortamda pepsinin proteolitik etkisinin kaybolması da pıhtı üzerinde oluşan koagülümün daha uzun ömürlü olmasını sağlamaktadır (5). Bu nedenlerle, midenin asit peptik hastalıkları sonucunda ortaya çıkan kanamalarda intragastrik pH nın yükseltilmesine yönelik tedaviler uzun yıllardan beri uygulanmaya gelmiştir. Tarihsel olarak bakıldığında önceleri süt ve antasit kombinasyonları ile yapılan tedaviler denenmiş (Sippy, modifiye sippy vb), ancak bu tür tedavilerin mide asidini sadece kısa sürelerle nötralize edebildiğinin ve aksine asit sekresyonunda artış oluşturduğunun anlaşılmasından sonra dikkatler mide asit sekresyonunun baskılanmasını sağlayan ilaçların keşfine ve kullanılmasına çevrilmiştir.

Bu amaçla ilk olarak H_2 reseptör blokerleri (simetidin ve ranitidin) kullanılmak suretiyle yapılan çalışmalarda bu ilaçların tekrar kanama, cerrahi tedavi gereksinimi ve mortalite üzerinde plaseboya göre farklı bir fayda sağlamadığı görülmüştür(6). H_2 reseptör blokerlerinin yarılama ömürleri kısa olduğundan intravenöz (iv) uygulama sonrasında etkileri 3-4 saatten daha uzun sürmemekte ve uzun süreli etkin asit supresyonu sağlanamamaktadır. H_2 reseptör blokerlerinin tekrarlayan dozlarda veya perfüzyon şeklinde kullanımında da genellikle 48 içinde (muhtemelen tolerans gelişmesi nedeniyle) etkileri azalmaktadır(4). Bazı çalışmalarda H_2 reseptör blokerlerinin yüksek dozlarda kullanılmasıyla (İV ranitidin'in 150mg/24 saat yerine 300mg/24 saat dozunda kullanılması gibi) mide asit sekresyonunun daha güçlü olarak baskılanabileceği ileri sürülmüşse de daha güçlü antisekretuar etkileri ve tolerans gelişmemesi gibi avantajları nedeniyle günümüzde proton pompası inhibitörleri (PPI) H_2 reseptör blokerlerine tercih

edilmeye başlanmıştır (7,8). Peptik ülser kanaması olan hastalarda iv pantoprazol ve H₂ reseptör blokerleri (ranitidin ve cimetidin) kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada tekrar kanamanın önlenmesinde PPI 'nin H₂ reseptör blokerlerine üstün olduğu gösterilmiş olması da bu yaklaşımın doğruluğunu destekler niteliktedir (8,9,10).

PPI'leri parietal hücrede asit sekresyonunu irreversibl olarak inhibe ederek intragastrik pH yı nötrale yakın bir seviyeye yükseltebilen güçlü ilaçlardır. Pantoprazolün 80mg dozunda iv verilmesinden sonra mide asit sekresyonu 30 dk içinde baskılanmakta ve bu etki 16 saate kadar varabilen bir süre devam etmektedir(8). Pantoprazolün 80mg iv bolus enjeksiyonunu takiben 8mg/saat dozunda sürekli infüzyonu sonrasında intragastrik pH nın 20-60 dk içinde 6 nın üzerine çıkarılabildiği ve pentagastrinle uyarılan asit sekresyonunun da yaklaşık olarak 24 saat boyunca baskılanabildiği gösterilmiştir(11,12). İki farklı PPI ile (omeprazol ve pantoprazol) tedavi edilen hastalarda 24 saat boyunca kaydedilen ortalama intra gastrik pH değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (ortalama intragastrik pH ;sırasıyla 6.61 ve 6.84, n= 20/20). Bununla birlikte pH 3 ve pH4 ün altında geçen süre bakımından değerlendirildiğinde pantoprazolün omeprazole göre biraz daha üstün olduğu söylenebilir. (Omeprazol ve pantoprazol verilen guruplarda; pH <3 süre sırasıyla %8,01 ve %2.70, pH< 4 süre sırasıyla %9.28 ve %3.87, p<0.05) (13).

Endoskopik tedavi sonrasında iv PPI tedavisine başlanması tekrar kanama riskini azaltabilir mi?

Peptik ülser kanaması olan hastalarda endoskopik tedavi sonrasında başlanacak iv PPI tedavisinin (pantoprazol, 80mg iv bolus ve 8mg/saat pefüzyon) tekrar kanama sıklığını (PPI verilen gurupta %7, plasebo gurubunda %21, p<0.001), transfüzyon ihtiyacını (p<0.003), hastanede kalma süresini (p<0.0003), endoskopik tedavinin tekrarlanma ihtiyacını ve cerrahi tedavi gereksinimi (p=0.12) sadece endoskopik tedavi uygulanan guruba göre belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir(3,4,8). PPI' nin başlangıçta yüksek bir yükleme dozunda (80mg) iv yolla verilmesinden sonra devamlı perfüzyon şeklinde tedaviye devam edilmesi bu ilaçlarla elde edilen güçlü etkiden sorumlu neden gibi görünmektedir. Tek doz enjeksiyondan sonra elde edilecek etkinin kısa süreli olacağını ve yeterli asit supresyonu için tedaviye devamlı perfüzyon veya tekrarlanan aralıklı enjeksiyonlarla (günde 4-6 doz gibi) devam edilmesi gerektiğini vurgulayan yayınlar yanında ilacın 80mg lık tek dozda verilmesi sonrasında 16 saate varan sürelerle mide asit sekresyonunun inhibe edilebileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (8,14,15,16).

Aralıklı iv PPI tedavisinde ilacın hangi dozda ve doz aralığında verilmesi sorusunu yanıtlamaya yönelik araştırmalar da yapılmıştır. Bunlardan Tseng ve ark. tarafından yapılan çalışmada peptik ülser kanaması olan hastalara her 3 saatte bir 20mg, 6 saatte bir 40mg ve 12 saatte bir 80mg dozunda omeprazol verilmiş ve 24 saat boyunca ölçülen intragasrik pH nın 6 saatte bir 40mg verilen gurupta daha yüksek seyrettiği (sırasıyla ortalama gastrik pH; 6,1 , 6,4 ve 5.8) ve pH 6 nın üzerinde geçen sürenin bu gurupta daha uzun olduğu (sırasıyla %70.9 , %83.1 ve %66) (p<0.001) görülmüş, ancak farklı doz uygulaması yapılan bu guruplar arasında tekrar kanama, kan transfüzyonu sayısı, hastanede kalma süresi ve mortalite oranları bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Peptik ülser kanamasında iv PPI tedavisi ile birlikte oral PPI tedavisine başlanması ve tedaviye oral yolla devam edilmesi aynı etkinliği gösterebilir mi?

Peptik ülser kanamalı hastalarda endoskopik tedavi sonrasında tek doz 80mg omeprazolün iv verilmesini takiben tedaviye oral yolla devam edilmesi halinde de etkili bir tedavi sağlanabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (tekrar kanama sıklığı PPI ve plasebo verilen grupta sırasıyla %15 ve % 32.5 p=0.022) (17). Endoskopik tedavi sonrasında 40mg omeprazolün 12 saat ara ile günde iki kez oral yolla verilmesinden sonra tekrar kanama oranının (sırasıyla %7 ve %21), kan transfüzyonu ihtiyacının (%35 ve %73) ve hastanede kalma süresinin (4.6 gün ve 6 gün) kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (18).

Başka bir çalışmada omeprazolün 20mg dozunda oral ve 10 mg ve 40mg dozunda iv verilmesi ile mide asit sekresyonunda 1. gün sonunda sırasıyla %42, %55 ve % 88, 5. günde ise sırasıyla %99, % 95.7 ve %99.9 oranında bir azalma sağlanmıştır(19). Omeprazolün aynı dozlarda kullanıldığı diğer bir çalışmada ise bu oranlar 1. gün sonunda sırasıyla % 18, %15 ve %71, 5. gün sonunda ise sırasıyla %60, %53 ve %72 bulunmuş, omeprazol infüzyonuna devam edilmesinin omeprazolün serum konsantrasyonunda %56 lık bir artma oluşturmaya rağmen asit supresif etkide ilave bir artış sağlamadığı görülmüştür. Bu çalışmaların sonuçlarına göre uzun süreli tedavide 20mg oral veya 10mg iv omeprazole mide asit salgısı bir dereceye kadar baskılanabilirken omeprazolün daha yüksek dozda iv verilmesiyle tedavinin 1.gününde etkin bir asit supresyonu sağlanabilmektedir. Bu bulgular peptik ülser kanaması olan hastalarda PPI lerinin başlangıçta etkili bir dozda iv yolla verilmesinden sonra tedaviye oral yolla devam edilebileceğini göstermektedir (19,20,21). Oral tedavide pantoprazol daha etkin gibi görünmektedir. Oral omeprazol (günde bir kez 20mg) ve pantoprazolün (günde bir kez 40mg)) karşılaştırıldığı bir çalışmada pantoprazolün omeprazole üstün olduğu gösterilmiştir (24 saatlik ortalama intragastrik pH sırasıyla 3.15 ve 2.05 p<0.01). Omeprazol günde iki kez 40mg dozunda kullanıldığında etkili bir tedavi sağlayabilmektedir(18). PPI 'nin biraz meyva suyu içinde nazogastrik tüp yoluyla da verilmesi mümkün görünmektedir (16).

Endoskopi öncesinde iv PPI tedavisine başlanması bir fayda sağlar mı?

Peptik ülser kanaması ile başvuran bir hastada endoskopi yapılmaya kadar geçebilecek süre içinde (Bu süre ülkemizde 24 saati bulabilmektedir) iv PPI tedavisine başlanmasının endoskopide aktif kanama görülme olasılığını azaltabileceğini ileri süren yayınlar mevcuttur. Endoskopik tedavi öncesinde iv pantoprazol verilen hastalarda endoskopide daha az oranda aktif kanamaya rastlandığı (sırasıyla %33 ve %54, p=0.01), tekrar kanama ve ölüm oranları arasında ise fark bulunmadığı görülmüştür (22).

Üst GİS kanamasında iv PPI tedavisinin maliyeti nedir?

Değişik uygulamalardaki tedavi maliyeti aşağıdaki tabloda görülmektedir (P: Pantoprazol, 40mg L: Lansoprazol, 30mg, sadece ilaç maliyeti verilmiştir).

80mg iv bolus + 8mg/saat perfüzyon 24 saat	80mg iv bolus + 8mg/saat perfüzyon 48 saat	80mg iv bolus + 8mg/saat perfüzyon 72 saat	24 saatlik iv tedavi sonrasında 2x1 oral tedavi	48 saatlik iv tedavi sonrasında 2x1 oral tedavi
P veya L 105 YTL	P veya L 176 YTL	P veya O 250 YTL	P: 173 YTL L: 118YTL	P: 245 YTL L: 192 YTL

Sonuç

Kanayan peptik ülserde endoskopik tedavi sonrasında etkin dozda uygulanacak iv PPI tedavisi kanama tekrarının önlenmesinde etkili bir yöntemdir. Oral tedavi sonrasında optimal etkinin elde edilmesi için geçen süre uzun olduğundan tekrar kanama ve mortalite olasılığı yüksek olan hastalarda (yaşlı, komorbid hastalığı bulunan, aspirin veya NSAİİ kullanan, endoskopide aktif olarak kanayan veya görünür damar saptanan hastalar) tedaviye mutlaka iv yolla başlanması gerekir. Endoskopide ülser tabanının temiz olduğu görülen hastalarda iv tedavi kesilerek oral tedaviye geçilebilir. 24 veya 48 saatlik iv tedavi sonrasında yeterli dozla oral tedaviye geçilmesi tedavi etkinliğini azaltmadan maliyeti düşürebilmektedir. Oral alımı kısıtlı veya imkansız hastalarda parenteral tedavi süresi uzatılabilir. Endoskopik tedavinin gecikebileceği hallerde iv PPI tedavisine endoskopi öncesinde başlanması endoskopide aktif kanama görülme olasılığını azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Gastrointestinal bleeding. In: DDSEP IV Syllabus. Ed: Chang EB. Kendall publishing company,USA,2004,pp:111-130.
- 2- Hsu J P,Ho Lo G,Chu Lo C et al. Intravenous pantoprazole versus ranitidine for prevention of rebleeding after endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. World J Gastroenterol 2004;10(24):3666-3669.
- 3- Ali Zargar S,Javid G,Ahmad Khan B,et al. Pantoprazole infusion as adjuant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: Prospective randomized controlled trial. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:716-721.
- 4- James YW,Lau MB,Jeseph JY,et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Eng J Med 2000;343:310-6.
- 5- Green FW,Kaplan MM,Curtis LE,Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. Gastroenterology 1978;74:38-43.
- 6- Walt RP,Cottrell J,Mann SG,et al. Continuous intravenous famotidine for hemorrhage from peptic ulcer.Lancet 1992;340:1058-1062.
- 6- Fried R,Beglinger C,Sumpf J,et al. Comparison of intravenous pantoprazole with intravenous ranitidine in peptic ulcer bleeding. Gastroenterology 116 A165.
- 8- Intravenous use of acid suppressants.In:Acid Related Disease, Biology and Treatment.Eds: Modlin I,Sachs G.Schnetzor-Verlag,Milano,1998,pp:257-262.

- 9- Gisbert JP, Gonzales L, Calvet X, et al. Proton pump inhibitors versus H₂ antagonists; a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-926.
- 10- Lin Jeng H, Ching Lo W, Chih Cheng Y, Perng Lin C. Role of intravenous omeprazole in patients with high risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection; a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:500-505.
- 11- Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1999;69:225-231 (Abst.).
- 12- Pisegna JR, Martin P, McKeand W, et al. Inhibition of pentagastrin induced gastric acid secretion by intravenous pantoprazole: a dose response study. *Am J gastroenterol* 1999;94:2874-2880.
- 13- Jeng Lin H, Ching Lo W, Chih Cheng Y, et al. Effects of 3 day iv pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity at 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: A single center, prospective, randomized, comparative, pilot trial. *Clin Therap* 2006;28(9):1303-1306.
- 14- Guda N, Noonan M, Kreiner J, et al. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: An explanation for the shortage? *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1233-1237
- 15- Tseng GY, Lin HJ, Lin HY, et al. The influence of intravenous omeprazole on intragastric pH and outcomes in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy; a prospective randomized comparative trial. *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2183-2188.
- 16- Freston J, Chiu YL, Ban WJ, et al. Effects of 24 hour intragastric pH. A comparison of lansoprazole administered nasogastrically in apple juice and pantoprazole administered intravenously. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2058-2065
- 17- Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(2):211-216.
- 18- Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111(4):280-284.
- 19- Cederberg C, Thomson AB, Macahai V, et al. Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1992;103(3):913-9918.
- 20- Cederberg C, Rohss K, Lundborg P, Olbe L. Effect of once daily intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(2):179-184.
- 21- Hartmann M, Theiss U, Huber R, et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(3):359-366.
- 22- Andrews CN, Levy A, Fishman M, et al. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study. *Can J Gastroenterol* 2005;19(11):667-671 (Abstract).