

INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI



You'll recognize the names of these drugs easily:

- PRILOSEC
- PREVACID
- NEXIUM



Sold both by prescription and over-the-counter, proton pump inhibitors have become America's most-widely prescribed class of drugs:

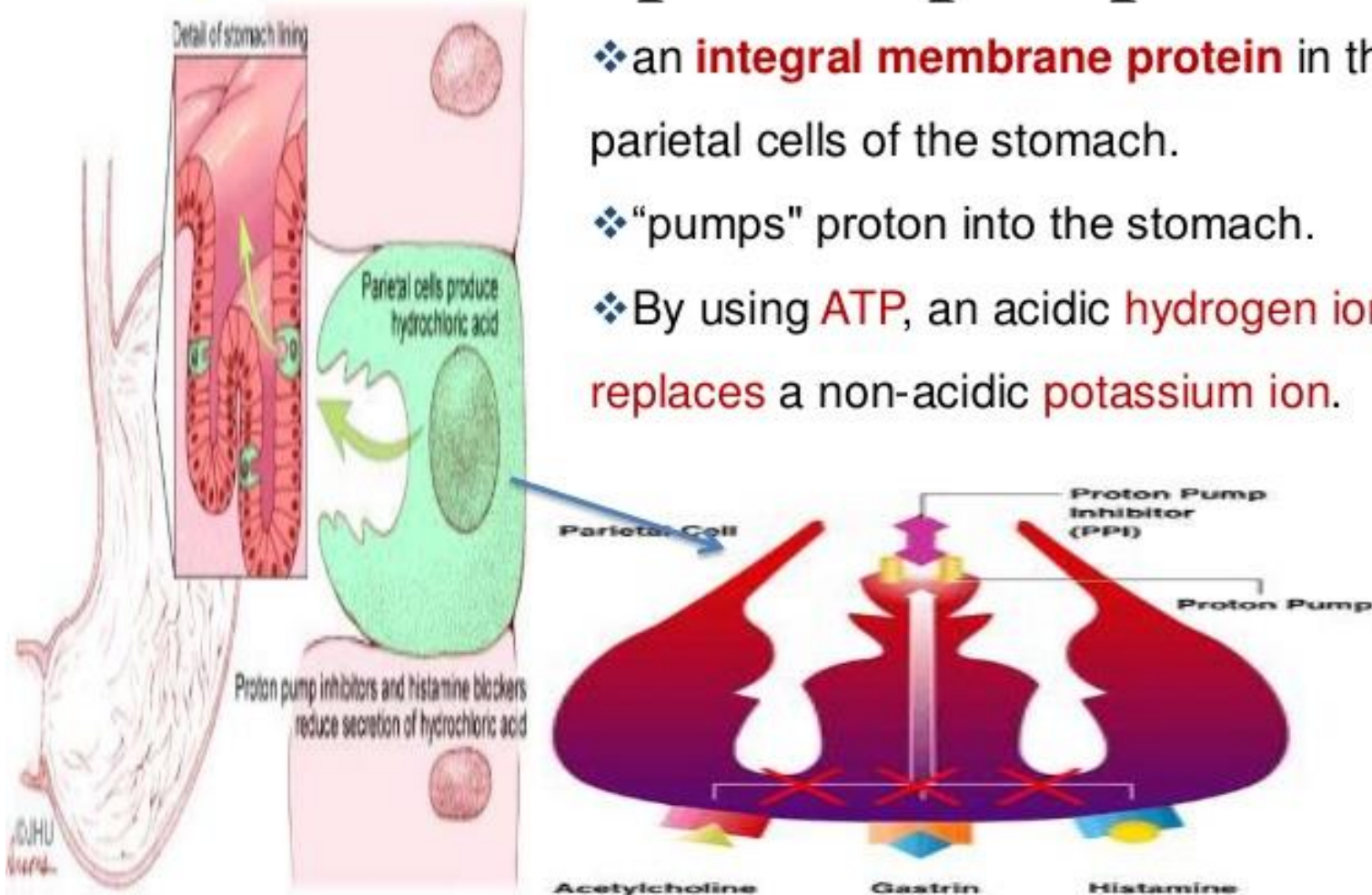


\$10 BILLION
IN ANNUAL HEALTHCARE COSTS

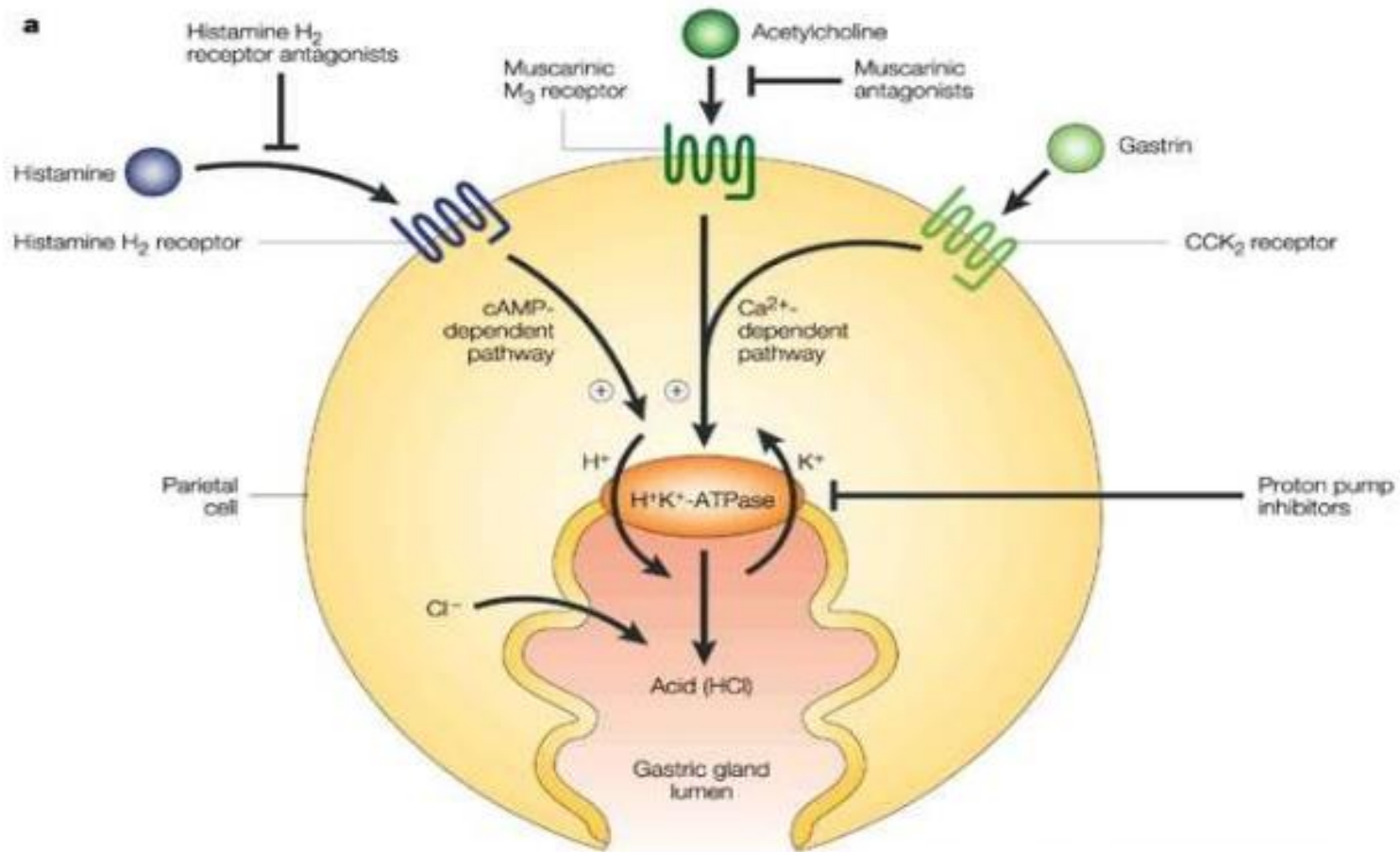


What is a proton pump?

- ❖ an **integral membrane protein** in the parietal cells of the stomach.
- ❖ “pumps” proton into the stomach.
- ❖ By using **ATP**, an acidic **hydrogen ion** replaces a non-acidic **potassium ion**.

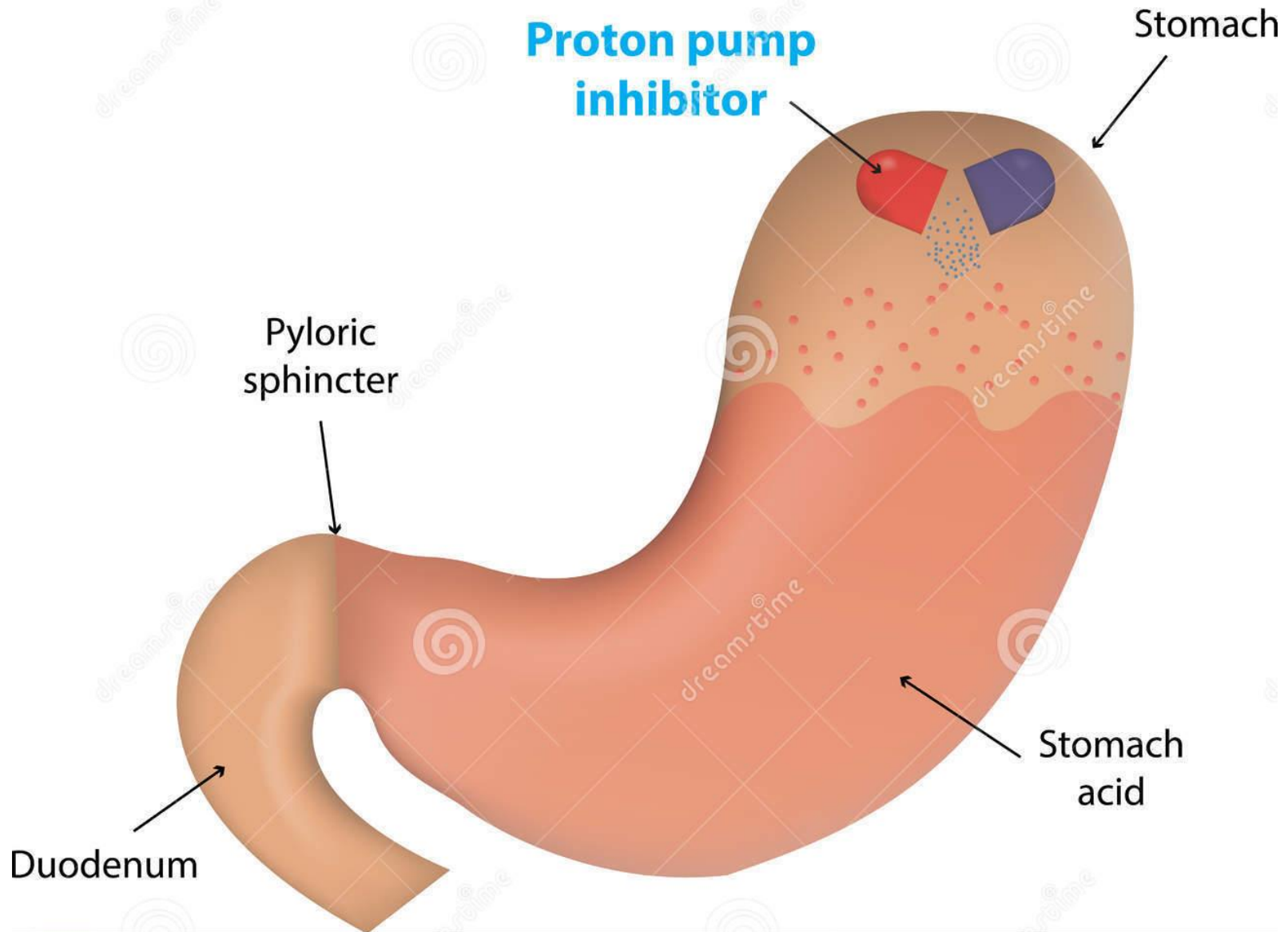


Mechanism Of Action



Proton Pump Inhibitor

Proton Pump Inhibitor



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 42979375


© Joshua42 | Dreamstime.com



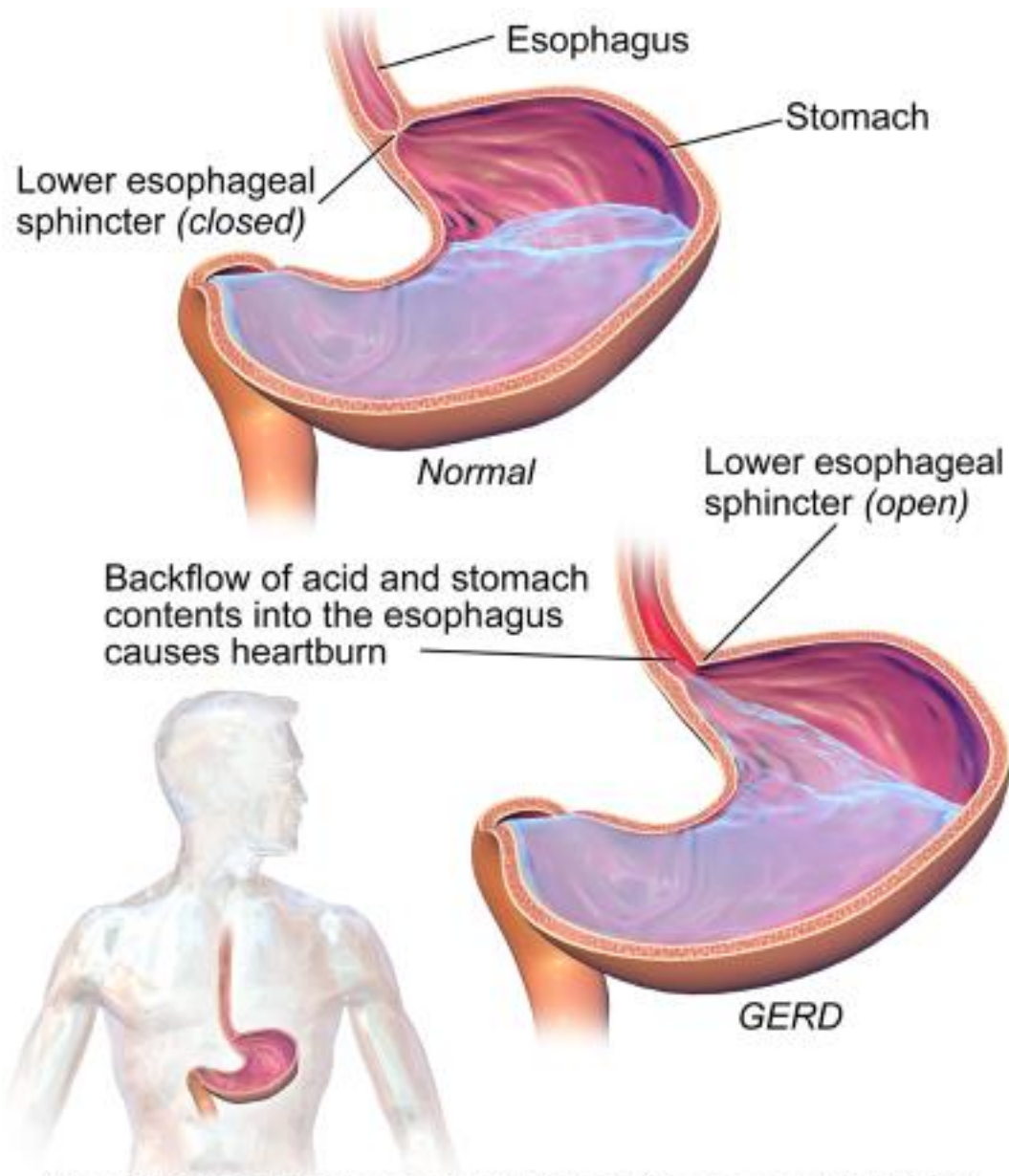
Medical Uses

Dyspepsia

- ✓ Peptic ulcer disease
- ✓ Gastro esophageal reflux disease (GERD)
- ✓ Laryngopharyngeal reflux
- ✓ Stress gastritis prevention
- ✓ Zollinger-Ellison syndrome (often 2-3x the regular dose is required as compared to the other indications)



Proton Pump Inhibitor



Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Table 1. Proton Pump Inhibitors

Generic (Brand)	Dosage ^a	Pregnancy Category	Time to Peak	Half-life	Metabolism ^b
Dexlansoprazole (Dexilant)	Capsule: 30, 60 mg	B	Bimodal peak Peak 1: 1-2 h Peak 2: 4-5 h	1-2 h	Inhibits: CYP2C19 (weak)
Esomeprazole (Nexium)	Capsule: 20, 40 mg Granules: 10, 20, 40 mg/packet Powder for injection: 20, 40 mg	B	1.5-2 h	1-1.5 h	Substrate: 2C19 (major), 3A4 (minor) Inhibits: 2C19
Lansoprazole (Prevacid)	DR capsule: 15 (OTC), 30 mg Powder for suspension: 3 mg/mL ODT: 15, 30 mg	B	1.7 h	0.5 -2.5 h Elderly: 2-3 h Hepatic: 3-7 h	Substrate: 2C19 (major), 2C9 (minor), 3A4 (major) Inhibits (weak): 2C19, 2C9, 2D6, 3A4 Induces: 1A2 (weak/moderate)
Omeprazole (Prilosec, Zegerid)	DR capsule: 10, 20, 40 mg Granules: 2.5, 10 mg/packet Powder for suspension: 2 mg/mL DR tablet (OTC): 20 mg	C	0.5-3.5 h	0.5-1 h Hepatic: 3 h	Substrate: 2A6, 2C9, 2D6, 3A4 (minor); 2C19 (major) Inhibits: 1A2; 2C19, 2D6 (weak); 2C19, 2C9 (moderate) Induces: 1A2 (weak/moderate)
Pantoprazole (Protonix)	DR tablet: 20, 40 mg Granules: 40 mg/packet Powder for injection: 40 mg	B	2.5 h	1 h, 2C19 deficiency: 3.5-10 h	Substrate: 2C19 (major); 2D6, 3A4 (minor) Inhibits: BCRP, 2C19 (weak) Induces: 1A2 (weak/moderate)
Rabeprazole (Aciphex)	DR tablet: 20 mg	B	2-5 h	1-2 h	Substrate: 2C19, 3A4 (major) Inhibits: 2C8 (moderate); 2C19, 2D6, 3A4 (weak)

^a No renal dosage adjustment necessary. ^b Metabolism added for reference; long-term consequences do not vary between agents. BCRP: breast cancer resistance protein; DR: delayed-release; ODT: orally disintegrating tablet. Source: References 4-9.



OMEPRAZOL, CAPSULE

- 1 capsula contine 20 mg omeprazol
- **Actiune terapeutica**

Omeprazol este prima substanta dintr-o grupa de antiulceroase care reduce secretia gastrica si inhiba activitatea pompei protonice gastrice.
- Prin blocarea sistemului hidrogen/potasiu adenozin trifosfataza ($H^{+}K^{+}$ -ATP-aza) - asa-numita pompa protonica a celulelor parietale - inhiba stadiul terminal al proceselor de secretie acida.
- Administrarea orala de Omeprazol la doza de 20 mg o data pe zi, are un efect rapid si suficient referitor la inhibarea secretiei acidului gastric



OMEPRAZOL

- **Reactii adverse**

Omeprazol este bine tolerat.

- Rar apar: greturi, cefalee, diaree, constipatie, flatulenta sau inrosire a pielii.
- Aceste reactii sunt minime si nu necesita intreruperea tratamentului.



LOSEC , CAPSULE; FL

- **Compozitie**

Fiecare comprimat contine: 20 mg sau 40 mg

omeprazol

- Omeprazolul, un amestec racemic de doi enantiomeri activi, reduce secretia acida gastrica printr-un mecanism de actiune foarte precis.
- Este un inhibitor specific al pompei de protoni de la nivelul celulei parietale.
- Actioneaza rapid si asigura controlul prin inhibitia reversibila a secretiei gastrice acide cu o singura administrare zilnica.
- Omeprazolul are un efect bactericid asupra H. pylori



LOSEC

- **Reactii adverse**

Piele: Rar rash si/sau prurit.

- Izolat, fotosensibilitate, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliza epidermica toxica [TEN], alopecie.

Sistemul musculo-scheletic: aralgie, miastenie si mialgie.

Sistemul nervos central si periferic: Cefalee. Rar obnubilare, parestezie, somnolenta, insomnie

- Izolat, stare de confuzie reversibila, agitatie, depresie si halucinatii

Sistemul gastro-intestinal: Diaree, constipatie, dureri abdominale, greturi/ varsaturi si flatulenta.



LOSEC

- uscaciunea mucoasei bucale,
- stomatita si
- candidoza gastro-intestinala.
- Ficat: Rar,
 - cresterea enzimelor hepatice.
 - Izolat, encefalopatie la pacientii cu boala hepatica severa preexistenta;
 - hepatita cu sau fara icter,
 - insuficienta hepatica.
 - Sistemul endocrin: in cazuri izolate, ginecomastie.



LOSEC

- Hematologic:

- Leucopenie,
- trombocitopenie,
- agranulocitoza si
- pancitopenie.

Altele: Rar, indispozitie.

Reactii de hipersensibilitate,

- Urticarie
- in cazuri izolate angioedem,
- febra,
- bronhospasm,
- Nefrita interstitiala
- soc anafilactic.
- Izolat, transpiratii, edem periferic, tulburari de vedere, tulburari gustative si hiponatriemie.



CONTROLOC (PANTOPRAZOL)

- tb 40mg
- f 40mg

NEXIUM (ESOMEPRAZOL)

tb 40mg; f 40mg

LANSOPRAZOL (LANZAP)

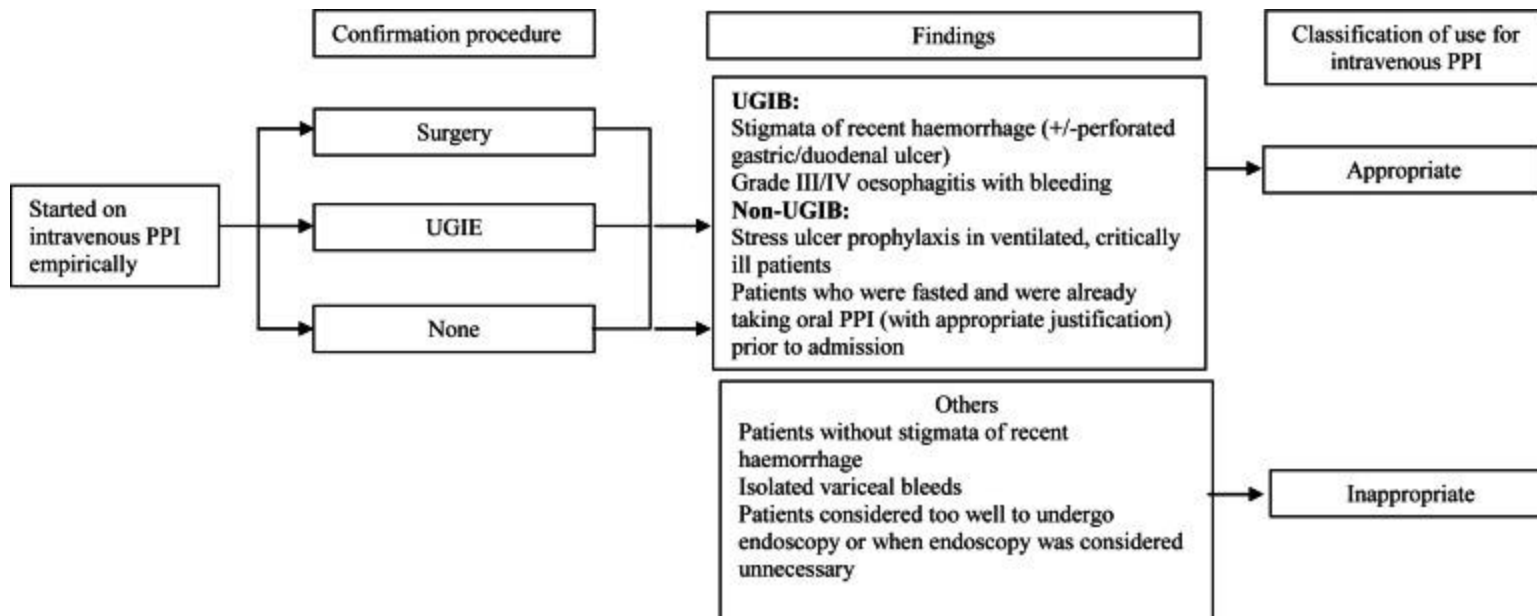
tb 30mg

RABEPRAZOL (PARIET)

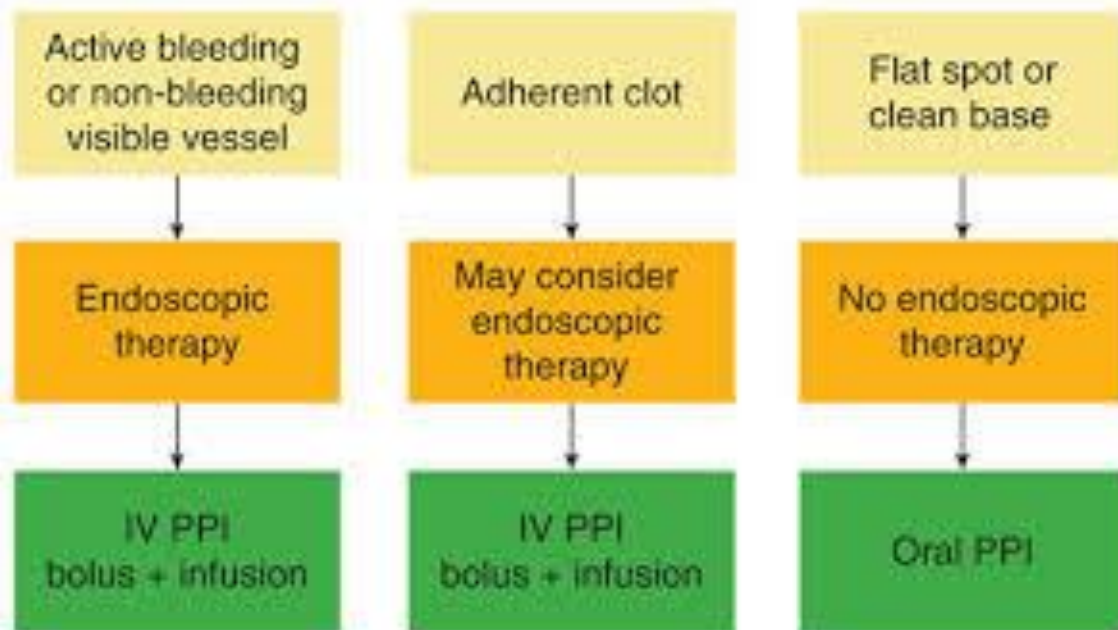
tb 20mg



PPI IN UGIB



PPI IN UGIB



PPI IN UGIB

Table 3. Dosing of PPIs in High-Risk and Low-Risk Patients

Oral (regular)	Dose (daily)	IV High Dose
Omeprazole	20 mg	80-mg bolus followed by 8-mg/h infusion
Pantoprazole	40 mg	80-mg bolus followed by 8-mg/h infusion
Esomeprazole	40 mg	20 or 40 mg once daily over no less than 3 min or 10- to 30-min infusion
Lansoprazole	15-30 mg	60-mg bolus followed by 6-mg/h infusion (unlabeled use)
Rabeprazole	30 mg	NA

*min: minute; NA: not applicable; PPI: proton pump inhibitor.
Source: References 20, 34.*



PPI IN UGIB

ACG Guidelines 2012



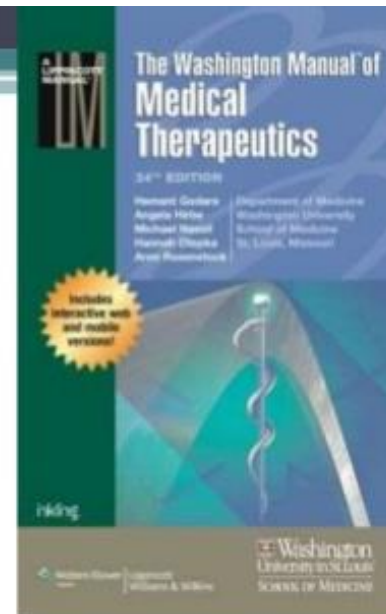
Medical therapy after endoscopy

20. After successful endoscopic hemostasis, intravenous PPI therapy with 80 mg bolus followed by 8 mg/h continuous infusion for 72 h should be given to patients who have an ulcer with active bleeding, a non-bleeding visible vessel, or an adherent clot (Strong recommendation).
21. Patients with ulcers that have flat pigmented spots or clean bases can receive standard PPI therapy (e.g., oral PPI once daily) (Strong recommendation).

PPI IN UGIB

Washington Manual of Medical Therapeutics 34th edn

- IV PPI reduce the rate of recurrent bleeding, rebleeding after initial homeostasis, need for surgery and mortality in bleeding PUD.
- IV infusions of PPI(80 mg IV bolus f/b 8 mg/h continuous infusion for 72 hrs) may have value in ongoing PUD bleeding, however, meta-analysis does not demonstrate benefits in rates of rebleeding, surgical intervention, or mortality between IV infusions and IV bolus therapy in unselected cases



Adverse effects

PPI

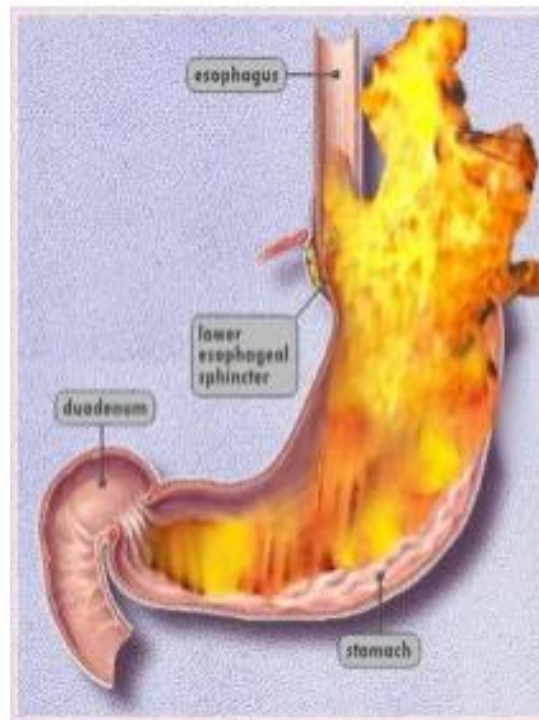
Short-term

- ☐ The common adverse effects include: **nausea, diarrhea, abdominal pain, fatigue, and dizziness.**
- ☐ Because the body uses gastric acid to release vitamin B12 from food particles, decreased vitamin B12 absorption may occur with long-term use of PPIs, and may lead to **vitamin B12 deficiency.**



Proton Pump Inhibitor

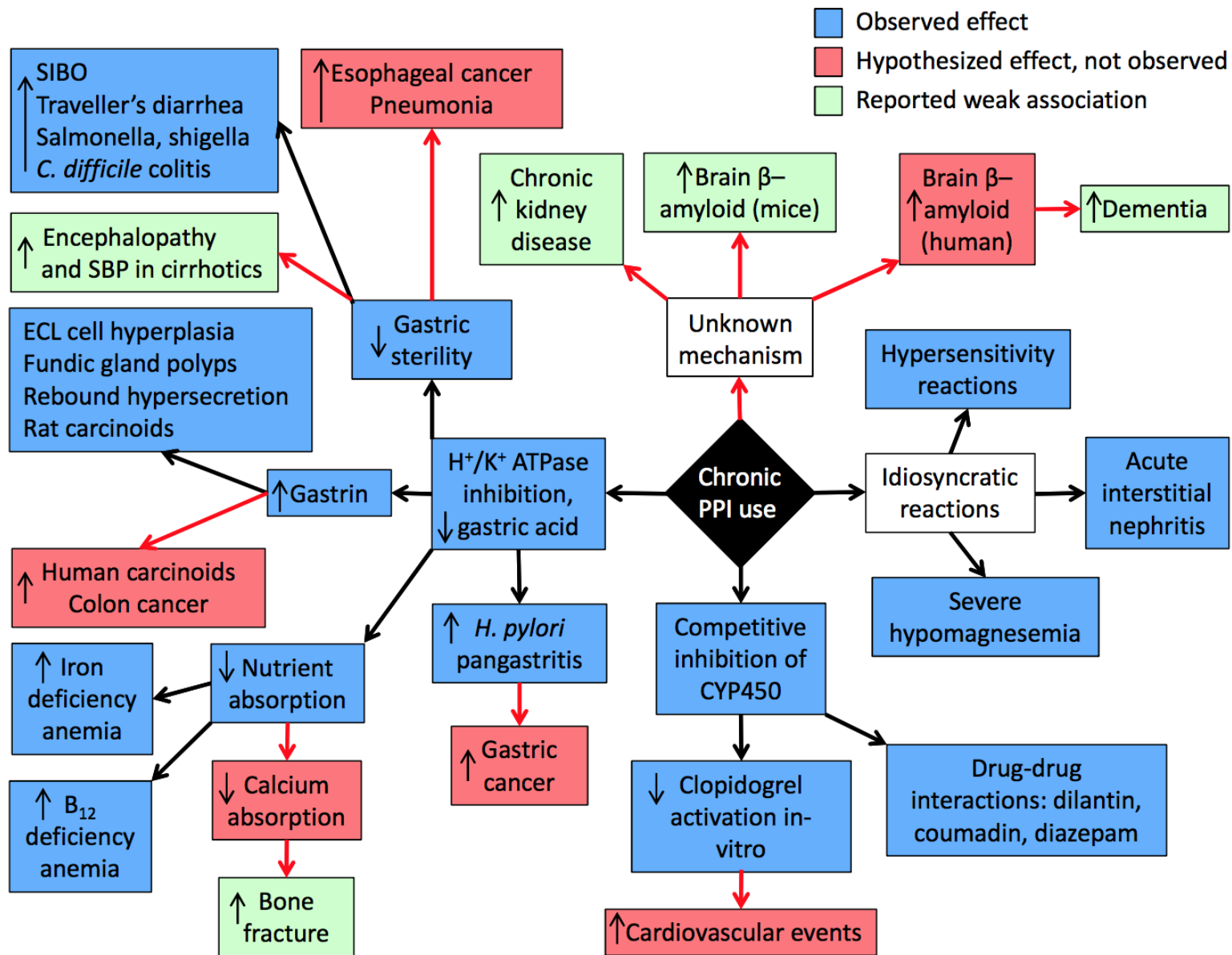
PPI Long-term



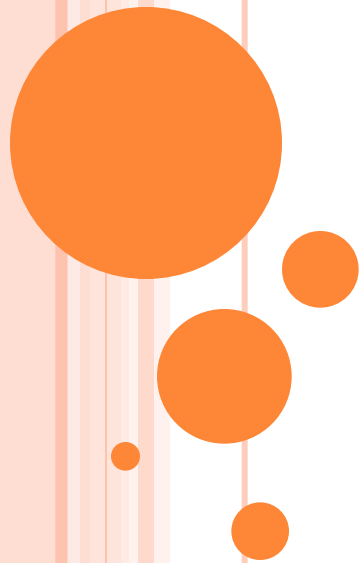
Adverse effects

- ☐ In the specific but common case of the use of PPIs as long-term treatment for managing GERD.
- ☐ PPIs may cause dependency by increasing gastric symptoms if they are discontinued.
- ☐ However, 12-week PPI therapy had no impact on calcium, vitamin D, or bone metabolism in healthy young males.
- ☐ Long-term PPI therapy also interferes with zinc absorption and zinc body stores.

Proton Pump Inhibitor



INHIBITORI AI RECEPTORILOR HISTAMINICI H₂



INHIBITORI AI RECEPTORILOR HISTAMINICI H₂

- au „revoluționat” evoluția bolii ulceroase
- ↓
 - histamina produsă de mastocite în vecinătatea celulelor parietale
 - activează receptorii H₂
 - crește cantitatea de CAMP
 - activarea H⁺/K⁺ - ATPazei
- ↓
 - ce determină secreția H⁺ în lumenul gastric



INHIBITORI AI RECEPTORILOR HISTAMINICI H2

- Secreția acidă stimulată de histamină poate fi modificată farmacologic și fiziologic, acționând la 2 nivele:
- la nivelul membranei prin blocarea receptorilor H2
- intracelular de către prostaglandine și somatostatin
- Receptorii H2 sunt blocați:
 - cimetidina (inel tip imidazol)
 - ranitidina (inel furan)
 - famotidina (inel tiazol)
 - roxatidina (inel piperidina)
- Mod de acțiune:
 - **competitiv cu histamina endogenă** și pot fi: „desprinși” de pe receptori cand histamina este în exces.



CIMETIDINA

Capsule operculate continand 200mg cimetidina.

Actiune terapeutica:

Cimetidina apartine clasei de agenti farmacologici care inhiba actiunea histaminei la nivelul receptorilor histaminici H₂.

Cimetidina inhiba secretia acidului gastric bazala sau stimulata si diminueaza producerea de pepsina

Indicatii

Cimetidina este indicata:

- in tratamentul afectiunilor care necesita in special o reducere a secretiilor de acid gastric, ulceratii ale mucoasei gastroduodenale, ulcer duodenal, ulcer gastric benign, ulcer recidivant, ulcer peptic post-chirurgical, ulcere medicamentoase, stomac iritabil prin hiperaciditate, esofagite, hemoragii rezultate din ulceratii sau eroziuni esofagiene, gastrice sau duodenale, prevenirea hemoragiilor digestive inalte la bolnavii cu mare risc, sindromul zollinger-ellison

CIMETIDINA

○ **Reactii adverse:**

- diaree, dureri musculare, eruptii cutanate.
- - cresterea transaminazelor serice, a creatininei. -----
dureri pectorale la pacientii varstnici sau la bolnavii
in stare grava,
- - stari confuzionale, obnubilare care dispar in 24 de
ore dupa oprirea tratamentului,
- - rar: hepatita, pancreatite, nefrite interstitiale,
complet reversibile la incetarea tratamentului,
- - agranulocitoza,
- - rar anemie aplastica
- - ginecomastie



CIMETIDINA

- **Mod de administrare:**

Adulti:

- Cimetidina poate fi administrata pe cale orala, prin injectii intravenoase lente sau prin perfuzii intravenoase lente, doza zilnica pe cale orala sau parenterala este de 2g.
- Pe cale orala pentru tratamentul ulcerului duodenal gastric benign, peptic, post-chirurgical medicamentos, ulcer recidivant, doza obisnuita pe zi este de 0,8-1g



FAMOTIDINA

- **Mod de administrare**

In ulcerul duodenal si gastric benign,

- 40 mg o data pe zi, seara, timp de 4-8 saptamani.

In profilaxia recurentelor ulcerose,

- 20 mg o data pe zi, seara.



FAMOTIDINA

- Actiune terapeutica
 - Famodar reduce atat secretia bazala cat si pe cea stimulata de acid gastric
 - are grad inalt de selectivitate pentru receptori H2.
 - Intra rapid in actiune, efectul antisecretor aparand in prima ora de la administrare si este maxim dupa 1-3 ore.
 - Actiunea Famodar este de lunga durata (24 ore),
 - nu exista efecte cumulative in cazul dozelor repetate



FAMOTIDINA

- Indicatii

Tratamentul ulcerului duodenal si gastric benign;
esofagita de reflux; sindromul zollinger-ellison;
profilaxia si tratamentul recidivelor ulceroase.



RANITIDINA

- **Actiune terapeutica**

- Antiulceros ce apartine antagonistilor receptorilor H₂ asupra carora actioneaza printr-un mecanism specific, competitiv si selectiv, inhiband marcat secretia acida gastrica.

- Eficacitatea ranitidinei s-a dovedit a fi superioara celei a cimetidinei cu avantajul principal de a se folosi doze mai mici (de 3-4 ori) si de a produce efecte adverse mai putine.



RANITIDINA

- **Doze si mod de administrare**

Tratamentul se individualizeaza in concordanta cu afectiunea si gradul de severitate al acesteia:

- ulcer gastric, duodenal, postoperator: 150 mg de 2 ori pe zi, dimineata si seara, independent de mese, sau 300 mg seara la culcare, timp de 4 saptamani.
- Daca este nevoie tratamentul se repeta. In caz de recadere doza de intretinere este de 150 mg, seara la culcare (durata de administrare nelimitata); esofagita de reflux: 150 mg de 2 ori pe zi, timp de 8 saptamani
- profilaxia reziduala a ulcerului duodenal si gastric si in prevenirea aspirarii acidului: 150 mg ca doza unica;



RANITIDINA

○ **Farmacocinetica:**

- Clorhidratul de ranitidina din comprimate este rapid si aproape complet absorbit din tractul gastrointestinal,
- Absorbția nu este semnificativ influentata de alimente si antiacide.
- Concentratia plasmatica maxima (C max) se atinge dupa 1-2 ore de la administrare si 50% din doza administrata este biodisponibila.
- Se leaga in proportie de 10-20 % de proteinele plasmatic.
- Aproximativ 40 % se elimina nemodificata, in principal in urina, 6-10% se elimina sub forma de metaboliti,
- Restul se excreta prin bila si fecale.
- $T_{1/2}$ este de aproximativ 2-3 ore



RANITIDINA

- **Reactii adverse**

In general este bine tolerata.

- S-au semnalat: cefalee, vertij, somnolenta, caderea parului si dureri articulare (foarte rar);
- tulburari gastrointestinale minore: greata, voma, constipatie sau diaree, uscarea gurii;
- Citoliza hepatica pasagera ;
- in cazuri izolate, la doze foarte mari s-au raportat ginecomastie, amenoree sau disfunctii sexuale (potenta deficitara, pierderea libidoului);
- tulburari neuropsihice: confuzie mentala reversibila, halucinatii si tulburari de vedere (mai ales la pacientii varstnici cu afectiuni renale severe);
- mai rar si izolat s-au raportat leucocitopenie, trombocitopenie, agranulocitoza;
- reactii de hipersensibilitate acuta, cum ar fi: febra, bronhospasm, urticarie, edem angioneurotic si soc anafilactic, (dispar la intreruperea tratamentului)



RANITIDINA (INJECTABILA)

- Fiole de 2 ml: contin 50 mg ranitidina (clorhidrat) in 2 ml solutie apoasa, pentru administrare i.v. si i.m.

Doze si mod de administrare

adulti: Zantac injectabil poate fi administrat fie in injectie i.v. lenta (peste 2 minute), 50 mg diluat intr-un volum de 20 ml,

- se repeta la 6 pana la 8 ore;
- fie in perfuzie cate 25 mg/ora timp de 2 ore, perfuzia repetandu-se la 6 pana la 8 ore;
- fie ca injectii i.m. de 50 mg (folosind fiole de 2 ml) la fiecare 6-8 ore.



RANITIDINA

- Ranitidina este eliminata pe cale renala, astfel incat concentratia serica este crescuta la pacientii cu insuficienta renala severa.
- In aceste situatii, dozele vor fi ajustate in functie de gradul insuficientei renale,
- Rareori s-a semnalat bradicardie asociata cu administrarea rapida a injectiilor de Zantac, mai ales in cazul pacientilor cu tulburari ale ritmului cardiac.



CLASSIFICATION

ANTI ULCER DRUGS

1.Reduction Of gastric acid:

c)H2 Anti Histamines

- Cimetidine
- Ranitidine

b) Proton Pump Inhibitors.

- Omeprazole
- Lansoprazole
- Pantoprazole
- Rabeprazole

c) Anti cholinergics

- Pirenzapine

d) Prostaglandin Analogues

- Misoprostil
- Enprostil

2) Neutralization of gastric acid

a) Systemic

- Sodium bicarbonate (NaHCO_3)

b) Non-Systemic

- Magnesium hydroxide
- Magnesium trisilicate
- Aluminum hydroxide gel
- Magaldrate calcium

3) Ulcer protective

- Sucralfate
- Colloidal bismuth sub citrate

4)Ulcer Healing

- Carbenoxolone sodium

5)Anti-H.pylori drugs

- Amoxicillin
- Clarithromycin
- Metronidazole
- Tinidazole
- Tetracycline



TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRO-DUODENAL

Antisecretorii, se administrează 6-8 săptămâni (durata de vindecare a leziunii ulcerate)

Inhibitorii pompei de protoni:

- - Omeprazol (Losec, Antra, Ultop) 40 mg/zi
- - Pantoprazole (Controloc) 40 mg/zi
- - Lansoprazole (Lanzol) 30 mg/zi
- - Rabeprazole (Pariet) 20 mg/zi
- - Esomeprazole (Nexium) 40 mg/zi

Blocanții H₂:

- Ranitidină 300 mg/zi
- Famotidină (Quamatel) 40 mg/zi
- Nizatidină (Axid) 300 mg/zi



TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRO-DUODENAL

Protectoare ale mucoasei gastrice

- în UG se poate adăuga Sucralfat 4g/zi, în 4 prize
- - sucroză polisulfatată de aluminiu
- - leagă sărurile biliare și pepsina și
- - stimulează secreția de prostaglandine

Antiacide – la ora actuală rar folosite

- Reduc simptomele dureroase
- Neutralizează excesul de acid
- medicație simptomatică:
 - Maalox
 - Almagel



ERADICAREA HELICOBACTER PYLORI – ESEŢIALĂ ÎN TRATAMENTUL BOLII ULCEROASE

Consensul de la Maastricht – 1997, revăzut: 2000 Maastricht II, 2005
Maastricht III

Tripla terapie timp de 7 zile, asocierea:

- - Omeprazol 40mg/zi
- - Amoxicilină 2 g/zi rată de succes 70 - 80%
- - Claritromicină 1 g/zi
- (sau Metronidazol 1,5g/zi) – nu se recomandă în România datorită rezistenţei microbiene mari la acest antibiotic

În caz de insucces se foloseşte **cvadrupla terapie** (10-14 zile):

- - Omeprazol 40mg/zi
- - Bismut subcitric (De-Nol) 4x120 mg/zi
- - Tetraciclina
- - Metronidazol

