

## Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in a Population Study.

Tsai CF, Chen MH, Wang YP *et al.* *Gastroenterology* 2017; 152:134-141.

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (HE) αποτελεί επιπλοκή της κίρρωσης και σχετίζεται με ετήσια θνητότητα που υπερβαίνει το 50%. Σύμφωνα με την επικρατέστερη παθογενετική θεωρία, η HE είναι το αποτέλεσμα της δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα προϊόντων του εντερικού μικροβιώματος (αμμωνία, ενδοτοξίνες), το οποίο στον ασθενή με κίρρωση είναι γνωστό ότι παρουσιάζει διαταραχή, γνωστή ως «εντερική δυσβίωση». Σε συνάφεια με την παραπάνω θεωρία, το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί το «όργανο-στόχο» των σημερινών θεραπειών της HE (λακτουλόζη, ριφαξιμίνη), και ακόμα και η μεταμόσχευση κοπράνων έχει δείξει πρώιμα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα. Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) συνταγογραφούνται συχνά, και πιθανώς σε πολλές περιπτώσεις αλόγιστα, σε κίρρωτικούς ασθενείς δεδομένου του αυξημένου επιπολασμού συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό αλλά και της αυξημένης ανεύρεσης βλεννογονικών βλαβών στα πλαίσια τακτικής ενδοσκοπικής επιτήρησης. Είναι γνωστό πως η παρατεταμένη χρήση ΑΑΠ σχετίζεται με σημαντικές διαταραχές στην σύνθεση και την λειτουργία της εντερικής χλωρίδας, ωστόσο ο ρόλος τους σε σχέση με τον κίνδυνο HE παραμένει αδιευκρίνιστος.

Στην παρούσα πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων από την Ταιβάν, οι συγγραφείς μελέτησαν αναδρομικά τον ρόλο των ΑΑΠ σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης HE. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν πανεθνικά δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης (Taiwan National Health Insurance database) πληθυσμιακού δείγματος ενός εκατομμυρίου ασφαλισμένων (περίοδος 1998-2011). Η εξαγωγή των δεδομένων νοσηρότητας έγινε με χρήση κωδικών ICD-9-CM (International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification). Συνολικά, 1166 κίρρωτικοί ασθενείς (74.2% άντρες, μέση ηλικία 53.1 έτη) που εμφάνισαν HE κατά το διάστημα παρακολούθησης (ομάδα μελέτης) αντιστοιχίστηκαν (1:1) με ισάριθμο πληθυσμό κίρρωτικών που δεν εμφάνισαν HE (ομάδα μαρτύρων). Στα κριτήρια αντιστοίχισης συμπεριελήφθησαν η ηλικία, η περίοδος εισόδου στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων και η διάρκεια παρακολούθησης. Η βαρύτητα της ηπατοπάθειας αντιστοιχίστηκε με μέθοδο βαθμολογίας τάσεων (propensity score matching) για παρουσία επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης στην έναρξη της παρακολούθησης (ασκίτης, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, κίρσοι, κίρσορραγία, ηπατονεφρικό σύνδρομο). Η έκθεση σε ΑΑΠ ταξινομήθηκε με βάση την αθροιστική καθορισμένη ημερήσια δόση (cumulative Defined Daily Dose, cDDD) σε 4 κατηγορίες: cDDD ≤30, 31-120, 121-365 και >365.

Συνολικά, 38% των κίρρωτικών που παρουσίασαν HE και 21% εκείνων της ομάδας ελέγχου έλαβαν ΑΑΠ (cDDD >30) στο διάστημα της μελέτης. Έκθεση σε ΑΑΠ >365, 121-365, 31-120 και ≤30 cDDD παρατηρήθηκε σε 6.4%, 14.4%, 17.3% και 61.8% αντίστοιχα στην ομάδα των κίρρωτικών που παρουσίασαν HE, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα ελέγχου ήταν 1.9%, 8%, 11.4% και 78.7%. Η μέση τιμή cDDD ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με HE (173.7 vs 130.8, p=0.008). Στην ομάδα που παρουσίασε HE οι ενδείξεις θεραπείας με ΑΑΠ ήταν αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού 73.3%, πεπτικό έλκος 60.9%,

γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση 19.8%, άλλες 8.7%. Για την ομάδα ελέγχου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 57.3%, 59.6%, 23.8% και 5.8%. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η χρήση ΑΑΠ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ΗΕ κατά τρόπο δόσοεξαρτώμενο (OR=3.01, cDDD>365 έναντι χαμηλότερων cDDD). Όλοι οι τύποι ΑΑΠ (παντοπραζόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη) συσχετίστηκαν θετικά με εμφάνιση ΗΕ, πλην της ραμπεπραζόλης για την οποία δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες για εμφάνιση ΗΕ ήταν η παρουσία συνοσηροτήτων (Charlson Comorbidity Index, OR=1.09), η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (OR=4.58), η ενδοκοιλιακή λοίμωξη (OR=3.16), η πνευμονία (OR=1.64), καθώς και η χρήση βενζοδιαζεπινών (OR=1.28) και οπιοειδών (OR=1.44).

Συμπερασματικά, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την ανάγκη απόλυτης λογικευμένης χρήσης ΑΑΠ σε κίρρωτικούς, ειδικά σε περιπτώσεις όπου συντρέχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΗΕ.

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)35032-6/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35032-6/fulltext)

**Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου**