

Omeprazol ve gliklazid ilaç etkileşimine bağlı hipoglisemi olgusu*

Süleyman Baldane, Süleyman Hilmi İpekçi, Levent Kebapçılar

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Özet

Dispeptik yakınmaların sık görülmesi nedeniyle diyabet hastaları reçeteli ya da reçetesiz olarak proton pompa inhibitörleri (PPI) grubu ilaçları sık olarak kullanırlar. Farklı hastalıklar nedeniyle çeşitli ilaç gruplarının bir arada kullanılması, azalan sitokrom p450 enzim aktivitesi nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda, ilaç-ilac etkileşimi ve ilaç etkisinin değişmesi riskini artırmaktadır. Bu vaka sunumunda 82 yaşında diyabetik hastada omeprazol ve gliklazid ilaç etkileşimine bağlı gelişen hipoglisemi olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşimi, hipoglisemi, proton pompa inhibitörü, sülfonilüre

Abstract

Patients with diabetes mellitus frequently use prescription or nonprescription proton pump inhibitors (PPI) since they commonly have dyspeptic complaints. Simultaneous use of various drug groups due to presence of different diseases in the same patient increases the risk of drug-to-drug interaction and change of drug effect secondary to decreased cytochrome p450 enzyme activity, especially in elderly patients. A case of an 82-year-old diabetic patient who developed hypoglycemia secondary to a drug interaction of omeprazole and gliclazide.

Key words: Drug interaction, hypoglycemia, proton pump inhibitor, sulphonylurea

Genel Tıp Derg 2017;27(3):106-108

Alınan: 23.06.2016 / 14.12.2016 / 05.10.2017

Yazışma adresi: Süleyman Baldane, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

E-posta: baldane42@hotmail.com

Giriş

Diyabetik hastalarda; hiperglisemi, gastrointestinal nöropati ve tedavide kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar gibi nedenlerden dolayı dispeptik semptomlar sık görülmesine bağlı olarak proton pompa inhibitörleri (PPI) ve oral antidiyabetik ilaçlar sıklıkla beraber reçete edilir. Bu raporda omeprazol ve gliklazid ilaç etkileşimine bağlı gelişen bir hipoglisemi olgusu sunuldu.

Olgu Sunumu

82 yaşında erkek hasta, halsizlik, bulanık görme, soğuk terleme şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın kan glukoz düzeyi 37 mg/dl ölçüldü ve hastaya %50 dekstroz 50 cc intravenöz yoldan verildi. Hastanın semptomları intravenöz dekstroz ile düzeldi ve 15 dakika sonra bakılan kan glukoz düzeyi 81 mg/dl olarak görüldü. Hastanın diğer biyokimya testlerinde anormal değer görülmedi. Hastanın 5 yıldır diyabet ve 20 yıldır hipertansiyon öyküsü vardı. Cerrahi operasyon öyküsü yoktu. Gliklazid tablet 30 mg/gün, Amlodipin tablet 10 mg/gün kullanılmaktaydı. Hasta son dört gündür ise dispeptik şikayetleri nedeniyle reçete edilen Omeprazol tablet 40 mg/gün tedavisini al-

maktaydı. Hasta daha önce nadiren gelişen hafif hipoglisemi tarif ediyordu fakat ilk kez ciddi hipoglisemik durum yaşadığını söyledi. Servis takibine alınan hastanın tekrar semptomlarının olması üzerine bakılan kan glukoz düzeyi 51 mg/dl olarak ölçüldü ve intravenöz dekstroz tedavisi tekrarlandı. Hastanın sonraki servis takiplerinde hastada tekrar hipoglisemi görülmedi. Hasta besin alımında azalma, alkol alımı, gliklazid aşırı dozda kullanımı tarif etmiyordu. Hipoglisemi esnasında gönderilen insülin: 18.94 µU/ml C-peptid: 7.32 ng/ml kortizol:19.34 µg/dl growth hormon: 0,133 ng/dl olarak ölçüldü. Hastanın A1c değeri %7.5 olarak ölçüldü. Hipoglisemi esnasında insülin ve C-peptid düzeyi yüksek olan hastaya ayırıcı tanı açısından gönderilen insülin ve insülin reseptör otoantikör taramasında negatif sonuç görüldü. Pankreas magnetik rezonans (MR) görüntüleme patoloji izlenmedi. Hastaya servis yatışının üçüncü gününde Gliklazid 30 mg tablet tedavisi tekrar başlandı. Gliklazid tedavisi ile iki gün hipoglisemi görülmeyen, Omeprazol ve Gliklazid ilaç etkileşimine bağlı hipoglisemi düşünülen hastaya servis takibinin beşinci gününde hipoglisemi nedeninin doğrulanması amacıyla omeprazol 40 mg tablet verildi. Hastanın omeprazol almasından yaklaşık altı saat sonra hipog-

lisemi semptomları gelişti ve kan glukoz düzeyinin 52 mg/dl düzeyine düştüğü görüldü. Omeprazol ve Gliklazid ilaç etkileşimine bağlı hipoglisemi düşünülen hastanın oral antidiyabetik tedavisi değiştirildi ve taburcu edildi. Taburcu olduktan iki ay sonra kontrole gelen hastanın kan glukozu regüle seyretmişti ve bu süre içinde hipoglisemik olay öyküsü yoktu.

Tartışma

PPİ grubu ilaçların asit salınımını bloke ederek sağladığı hipergastrinemi ile β hücre rezervini ve insülin salınımını artırdığı böylece glisemik kontrolde iyileşme sağladığı düşüncesi son yıllarda ilgi konusu olmuştur. Bazı retrospektif çalışmalarda PPİ kullanımı ile glisemik kontrolde iyileşme sağlandığını destekleyecek verilere ulaşılmıştır (1). Fakat bu çalışmalardaki bazı veriler glisemik kontrolde görülen iyileşmenin sülfonilüre gurubu ilaçların metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabileceği yönünde bulgular da içermektedir. Mefford ve ark. tarafından yapılan çalışmada PPİ tedavisi alan tip 2 diyabetli grupta (%7.0), PPİ tedavisi almayan gruba göre (%7.6) A1c düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (2). Bu çalışmada insülin, sitagliptin ve tiazolidinedion tedavisi alan hastalarda PPİ kullanımına göre A1c düzeyleri arasında fark gözlenmezken sadece metformin ve sadece sülfonilüre alan hastalarda PPİ kullanımına göre A1c düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ve özellikle sülfonilüre alan hastalarda daha belirgin farklılık görülmüştür. Boj-Carceller ve ark. tarafından yapılan 97 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada benzer şekilde PPİ tedavisi alan tip 2 diyabetli grupta A1c düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%7.3 ve %6.7) (3). Bu çalışmada PPİ tedavisi alan grupta sülfonilüre tedavisi alan hastaların insülin ve diğer oral antidiyabetik ilaçları alanlara göre, anlamlı farklılık olmasa da, daha düşük A1c düzeyleri dikkat çekmektedir. Crouch ve ark. tarafından insülin tedavisi almayan tip 2 diyabet hastalarının medikal kayıtları incelenerek yapılan çalışmada ise hastaların PPİ tedavisi aldığı dönem ile PPİ tedavisini bıraktığı dönemde A1c düzeyleri karşılaştırılmıştır (4). Hastaları PPİ kullandıkları dönemde daha düşük A1c düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir (%7.7 ve %7.1). Bu çalışmada sadece metformin alan hastalarda her iki dönemde A1c düzeylerinde anlamlı değişim olmazken sülfonilüre ile metformin veya tiazolidinedion kombine edilen hastalarda anlamlı A1c düşüklüğü izlenmiştir.

Bu çalışmaların sonucu olarak akla gelen soru PPİ kullanımı ile sağlanan glisemik iyileşmede sülfonilüre ve PPİ ilaç etkileşiminin katkısı olabileceği ihtimalidir. Nitekim hayvan deneyleri ile Omeprazol'un glimeprid ve glibenklamid'in hipoglisemik/anti-diyabetik etkisinin süresini ve şiddetini artırdığı gösterilmiştir (5,6). Bu durumun nedeni ise PPİ kullanımı sonucu CYP 3A4 ve CYP 2C19 enzim sistemi üzerinden sülfonilüre metabolizmasının etkilenmesi olarak düşünülmüştür.

Vakamızda insülin ve C-peptid yüksekliği ile seyreden hipoglisemi nedenlerini arasında ayırıcı tanı için testler yaptık. Hastamız insülinoma ve nesidioblastozisi düşündürecek şekilde önceden varolan, nöroglikopenik semptomların eşlik ettiği açlık veya tokluk hipoglisemi epizodları tarif etmiyordu. Pankreas MR görüntülemeye anormal bulguya rastlanmadı. İnsülin ve C-peptid düzeyleri belirgin olarak yüksek olan hastada insülin ve insülin reseptör antikor testlerinde anormal sonuç görülmedi. Sülfonilüre aşırı dozunu tespit etmek için gereken kan ve idrar metabolit testleri hastanemizde olmadığı için yapılamadı fakat sülfonilüre aşırı dozuna bağlı hipoglisemide beklenenin aksine hastamızın iki kez hipoglisemi atağı oldu ve sürekli dextroz infüzyonu gerektiren hipoglisemi durumu izlenmedi. Ayrıca vakamızda tekrar PPİ kullanımı sonrasında hastada hipoglisemi görülmesi ilaç etkileşimi tanısını desteklemektedir.

Sonuç olarak, klinik pratikte sık rastlanan bir sorun olmasa da, özellikle sülfonilüre grubu ilaçların hipoglisemik etkisine duyarlı olan yaşlı diyabet hastalarında PPİ kullanımı durumunda hipoglisemi açısından dikkatli olunmasının uygun olacaktır. Ayrıca PPİ ve sülfonilüre ilaç etkileşiminin PPİ ile sağlandığı düşünülen glisemik iyileşmeye katkısının geniş hasta sayılarının olduğu çalışmalarla değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Boj-Carceller D. Proton pump inhibitors: impact on glucose metabolism. *Endocrine* 2013;43:22-32.
2. Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Med Hypotheses* 2009;73:29-32.
3. Boj-Carceller D, Bocos-Terraz P, Moreno-Vernis M, et al. Are proton pump inhibitors a new antidiabetic drug? A cross sectional study. *World J Diabetes* 2011;2:217-20.
4. Crouch MA, Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitor therapy associated with lower glycosylated hemoglobin le-

vels in type 2 diabetes. J Am Board Fam 2012;25:50-4.

5. Phadatare PD, Chandrashekhar VM. Influence of esomeprazole on hypoglycemic activity of oral antidiabetic agents in rats and rabbits. Mol Cell Biochem 2011;354:135-40.
6. Kumar V, Venakat Rao N, Ramachandra Setty S. Influence of omeprazole on hypoglycemic activity of glibenclamide and tolbutamide normal albino rabbits. Acta Pharm Turc 2000;42:135-8.