

# Bir üniversite hastanesinde yatan, digoksin ile tedavi edilen hastalarda omeprazol kullanımı: 2011-2015 yılları arasındaki veri analizi

USE OF OMEPRAZOLE IN PATIENTS HOSPITALIZED IN A UNIVERSITY HOSPITAL AND TREATED WITH DIGOXIN: DATA ANALYSIS BETWEEN 2011-2015

Şeyma ÖNCÜ<sup>1</sup>, Ayşe GELAL<sup>1</sup>, Özgür ASLAN<sup>2</sup>, Reyhan UÇKU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı İzmir

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Giriş:** Proton pompa inhibitörleri (PPI) Türkiye’de en çok reçetelenen ilaçların başında gelmektedir. Güvenli bir ilaç olarak kabul edilmesi, bu kadar fazla reçetelenmesinde en büyük etkidir. Ancak bu ilaç grubu içerisinde yer alan omeprazol birçok ilaç ile etkileşim gösterebildiği için ilaç-ilaç etkileşimi açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada digoksin kullanan olgulardan oluşan bir veri tabanında omeprazol kullanım sıklığının, kullanım uygunluğunun ve hastaların kullandığı diğer ilaçlar ile etkileşim olasılığının araştırılması planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Üniversite hastanesi elektronik hasta kayıtlarının incelendiği tanımlayıcı ve kesitsel türde bir çalışmadır. Ocak 2011- Aralık 2015 tarihleri arasında kardiyoloji servisinde yatan, oral yol digoksin ile tedavi edilen hastaların verileri tanımlayıcı istatistik, *ki-kare* ve *t*-testi ile değerlendirildi. Omeprazol kullanım endikasyon uygunluğu literatür kriterlerine göre belirlendi. Omeprazol ile etkileşim olasılığı olan ilaç listesi Micromedex® İlaç Bilgi Kaynağından elde edildi. Kanıt düzeyi *çok iyi* ve *iyi* düzeyde olan orta ve ciddi düzeyde etkileşime neden olabilecek ilaçlar değerlendirilmeye alındı.

**Bulgular:** Toplam 1580 hastanın %69,4’ünde omeprazol kullanılmaktaydı. Bu hastaların yaş ortalaması kullanılmayan gruba göre daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Omeprazol kullanım endikasyonu, hastaların %67,4’ünde uygun bulundu. Omeprazol kullanım sıklığı 2014 yılında en azdı (%48,9). Ancak endikasyon olmadan kullanım sıklığının bu yılda en fazla (%50,6) olduğu görüldü. Seçilen örneklem nedeniyle omeprazol kullanan hastaların hepsi digoksin ile tedavi edilmekte olan hastalardı. Omeprazol ile digoksinin birlikte kullanımı için orta düzeyde etkileşim tanımlanmıştır. Orta düzeyde etkileşime neden olabilecek diğer ilaçlar arasında en çok kullanılan (%41,5) varfarin idi. Ciddi etkileşime girebilecek ilaçlar arasında ise en çok kullanılan ilacın klopidogrel (%27) olduğu bulundu.

**Sonuçlar:** Digoksin kullanan kardiyoloji servis hastalarında omeprazol kullanımı oldukça sıktır. Omeprazol kullanım endikasyonu bu hasta grubunun çoğunda uygun olsa da ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunması ve etkileşim riski daha düşük olan diğer PPI’lerinin seçilmesi önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Polifarmasi, Proton-Pompa İnhibitörleri, İlaç-İlaç Etkileşimi, Omeprazol

Ayşe GELAL  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji AD  
İZMİR

orcid.org/0000-0003-1910-7847

#### ABSTRACT

**Objective:** Proton pump inhibitors (PPI) are among the most frequently prescribed drugs in Turkey. The main reason for the frequent prescription of this drug is that it is regarded to be safe. However, omeprazole, which is in this group, is important for drug-drug interactions as it can interact with many drugs. We planned to investigate the frequency and appropriateness of omeprazole usage as well as its probable interactions with other drugs in a data setting of digoxin users.

**Material and Method:** This is a descriptive and cross-sectional study in which electronic patient data in a university hospital were reviewed. The data of the patients who were hospitalized between January 2011-December 2015 in the cardiology service and treated with oral digoxin were evaluated in accordance with literature criteria. Data were analyzed using descriptive statistics, *chi-square* and *t-test*. The drugs with potential interaction risk with omeprazole were selected from the Micromedex® Pharmaceutical Knowledge. Major and moderate interactions with *excellent* and *good* evidence were evaluated.

**Results:** Omeprazole was used in 69.4% of the total of 1580 patients. Mean age of patients who used omeprazole was higher than those who did not ( $p<0.001$ ). In 67.4% of the patients, omeprazole was used on appropriate indication. It was found that in 2014 the frequency of omeprazole use was lowest (48.9%); whereas its use without indication was also highest (50.6%). All of the patients using omeprazole were being treated with digoxin due to selected sample of patients. Moderate interaction is defined for the combined use of omeprazole and digoxin. Among the other drugs that may cause moderate interactions, the most commonly used one was warfarin (41.5%). Among the drugs that could cause major interaction, the most frequently used drug was clopidogrel (27%).

**Conclusion:** Use of omeprazole was frequent in cardiology inpatients taking digoxin. Although omeprazole was used with appropriate indication in the majority of this group, one should be aware of drug-drug interactions and prefer other PPIs with lower risk of interaction.

**Keywords:** Polypharmacy, Proton Pump Inhibitors, Drug-Drug Interaction, Omeprazole

Proton pompa inhibitörleri (PPI) dünyada olduğu gibi, ülkemizde de hem yatan hem de ayaktan tedavi gören hastalarda en çok reçetelenen ilaçlar arasındadır (1). Yaygın görülen gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), dispepsi ve ilaçlara bağlı üst gastrointestinal sistem lezyonları PPI'nin kullanım sıklığını artırmıştır. PPI, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder. Bu etkileri mide pariyetal hücrelerindeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz enzim sistemini geri dönüşümsüz olarak bloke etmelerine bağlıdır (2).

Uygun endikasyonda kullanıldığında PPI'nin yararlı etkileri olduğu açık olarak gösterilmiştir. Ancak PPI'nin endikasyon dışı aşırı kullanımına dair bir çok çalışma vardır (3,4). Dahili bölümlerde yatan hastaların %55-80'inin uygun endikasyon olmadığı halde PPI ile tedavi edildiği bildirilmektedir (5-7).

Üst gastrointestinal kanama riski düşük olan hastalarda profilaktik olarak PPI'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte özellikle yaşlı hastalar hastaneye yatırıldığında gastroprotektif olarak sıklıkla PPI başlanmaktadır (7). Polifarmasi yaşlı hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonlarının en önemli nedenlerinden biridir (8). PPI'leri pH değişikliği, CYP450 enzim inhibisyonu ve p-glikoprotein transport inhibisyonu yaparak diğer ilaçlar ile etkileşime neden olabilir (9-11).

Antitrombositler ilaçlar, antikoagulanlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gastrointestinal kanama riskini artırır (12-14). Bu ilaçların en çok kullanıldığı kardiyoloji servislerinde PPI'lerinin yoğun olarak kullanıldığı düşünülmektedir. Ancak yapılan literatür taramasında PPI'lerinin kardiyoloji servislerinde kullanım sıklığına ve kullanım endikasyon uygunluğuna dair veri elde edilememiştir. Bu çalışmanın birincil amacı Dokuz

Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi Kardiyoloji Servisi'nde yatan, oral digoksin kullanan hastalarda omeprazol kullanım sıklığının tanımlanması ve omeprazol kullanım endikasyonunun literatür ile uygunluğunun araştırılmasıdır. İkincil amacı ise omeprazol ile birlikte kullanılan ve 'önemli/orta derece önemli' etkileşime girme olasılığı olan ilaçların değerlendirilmesidir. Örneklem grubunun digoksin kullanan hastalardan oluşmasının nedeni, digoksin düzeyi ölçülen hastaların elektronik kayıtlarının değerlendirildiği farklı bir çalışmanın analizi sırasında hastaların önemli bir kısmında omeprazol kullanıldığının fark edilmesi üzerine bu çalışmanın planlanmış olmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı, kesitsel türde bir çalışmadır. Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında DEÜ Hastanesi Kardiyoloji Servisi'nde yatan, 18 yaş ve üzerinde olan, oral digoksin kullanan hastaların bilgileri (tarih, yaş, cinsiyet, tanı ve tedavide kullanılan ilaçlar) tıbbi kayıtlardan elde edilerek, değerlendirilmiştir.

Çalışma, DEÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayından sonra başlamış, Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

## Omeprazol Kullanım Endikasyon Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Hastaların ICD-10 Kodu ile kaydedilmiş tanıları elektronik veri tabanından alınmış, tanıların doğruluğu hasta dosyalarına ulaşılarak kontrol edilmemiştir.

Aşağıda belirtilmiş kriterlerden birinin olduğu durumlarda omeprazol kullanım endikasyonu **uygun** olarak kabul edilmiştir (4,15).

1. Gastrointestinal risk faktörlerinin bulunması (ICD-10 kodlarına göre semptomatik GÖRH, erosiv özofajit, peptik ülser, gastrit veya dispepsi tanıları); veya
2. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), düşük doz aspirin, klopidogrel veya varfarin ile tedavi edilen hastalarda aşağıda belirtilmiş olan risklerden en az birinin bulunması:

- 65 yaş ve üzerinde olması veya

- peptik ülser veya gastrointestinal kanama tanı kodunun olması veya

- beraberinde NSAİİ, kortikosteroid, antikoagulan, antitrombositler ilaç kullanıyor olması (ikili tedavi).

Hastanın NSAİİ, düşük doz aspirin, klopidogrel veya varfarin içeren ilaçlardan sadece birini kullandığı ve yukarıda 2.maddede tanımlanmış risklerin bulunmadığı durumlarda omeprazol reçetelenmiş ise, **uygun olmayan** endikasyon olarak değerlendirilmiştir.

## Omeprazol ile İlaç Etkileşimi

Çalışma verilerinin alındığı dönemde hastane ilaç kullanım politikası gereği hastane eczanesinde oral PPI'nden omeprazol bulunduğu için sadece bu ilaca ait etkileşimler değerlendirilmiştir.

Omeprazol ile etkileşen ilaçların listesi Micromedex® İlaç Bilgi Kaynağı'ndan elde edilmiştir (16). 'Önemli' (major) ve 'orta derecede önemli' (moderate) etkileşim gösteren, etkileşime dair kanıt değeri 'çok iyi' (*excellent*) ve 'iyi' (*good*) olan ilaçların kullanımı araştırılmıştır. Hastaların klinik verileri değerlendirilmemiştir.

## İstatistiksel Değerlendirme

Veriler sayı (n), yüzde (%), ortalama ± standart sapma (SD), minimum (min) ve maksimum (maks) değerler olarak sunulmuştur. Veri analizinde *Ki-kare*, bağımsız gruplarda Student's *t* testi kullanılmıştır. İki yönlü *P* değeri için 0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Toplanan veriler, IBM SPSS-22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak kaydedilmiştir.

## BULGULAR

Ocak 2011 - Aralık 2015 tarihleri arasında DEÜ Hastanesi'nde Kardiyoloji Servisi'nde yatan, oral yol digoksin ile tedavi edilen, 18 yaş üzerinde olan toplam 1580 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 71,2±12,8 (20-107), %51,7'si (n=817) kadın, %48,3'ü (n=763) erkekti.

Hastaların %69,4'ünde omeprazol kullanıldığı görülmüştür. Tedavilerinde omeprazol olan hastaların yaş ortalaması, omeprazol olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (72,2±12,3 vs 68,7 ±13,4; *p*<0,001).

Kullanım sıklığı açısından değerlendirildiğinde de omeprazolün 65 yaş ve üzeri hastalarda anlamlı olarak daha fazla kullanıldığı görüldü (%72,5 vs %61,2;  $p<0,001$ ).

ICD-10 Kodlarına göre hastaların tanıları incelendiğinde en sık kaydedilen beş tanı kodu 998 (%63,2) kalp yetmezliği, 347 (%22,0) atrial fibrilasyon, 133 (%8,4) kronik iskemik kardiyo-vasküler hastalık, 75 (%4,7) solunum bozuklukları, 18 (%1,1) pnömoni olarak bulunmuştur. Hastaların komorbid durumları Charlson Komorbidite İndeksi'nde yer alan ICD-10 tanı kodları ile değerlendirilmiştir (17). Omeprazol kullanan hastalarda

eşlik eden kronik hastalık sayısı  $1,4\pm 1,0$  (0-6), kullanmayan hastalarda ise  $1,2\pm 0,9$  (0-6) olarak hesaplanmıştır ( $p<0,05$ ).

Hastaların %67,4'ünde (n:739) omeprazolün uygun endikasyon kriterlerine göre, %32,6'sında (n:357) ise uygun endikasyon kriterlerini taşımadan kullanıldığı görülmüştür.

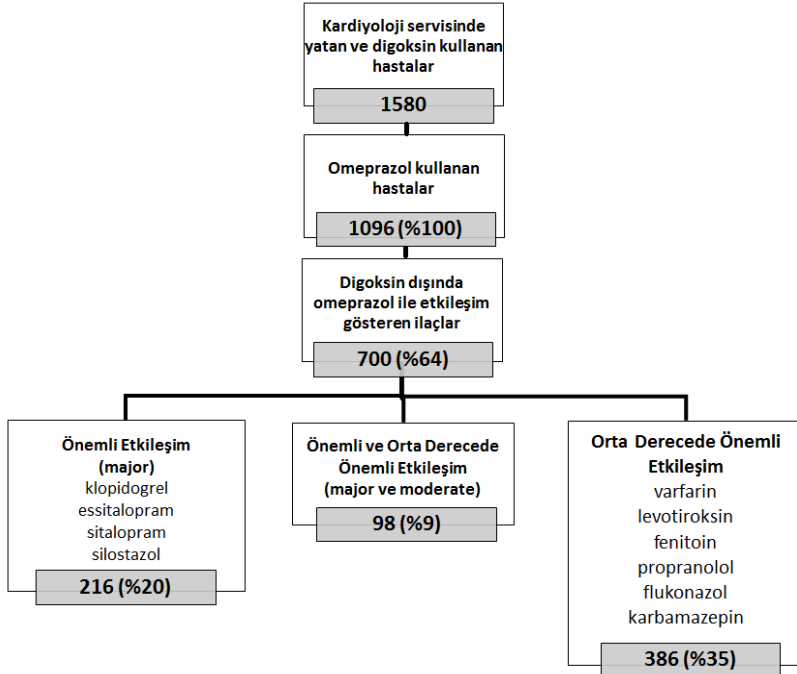
Omeprazol kullanım sıklığı yıllara göre değerlendirildiğinde, 2014 yılında kullanımın diğer yıllara göre düşük (%48,9) olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo I). Ancak 2014 yılında uygun endikasyon kriterlerini taşımayan kullanım sıklığının en fazla (%50,6) olduğu görülmüştür.

**Tablo I.** Omeprazol ile tedavi edilen hastaların yıllara göre dağılımı

Hastanede yatış sırasında omeprazol ile tedavi	Var n=1096 (%69)	Yok n=484 (%31)	Toplam (%)	p
2011	243 (83,8)†	47 (16,2)†	290 (100)†	#p<0,001
2012	227 (77,7)†	65 (22,3)†	292 (100)†	
2013	267 (71,8)†	105 (28,2)†	372 (100)†	
2014	154 (48,9)†	161 (51,1)†	315 (100)†	
2015	205 (65,9)†	106 (34,1)†	311 (100)†	

#: ki kare

†: satır yüzdesi



**Şekil 1.** Omeprazol ile birlikte 'önemli' ve 'orta derecede önemli' etkileşim gösteren ilaçları kullanan hasta sayısı

**Tablo II.** Omeprazol ile etkileşime neden olabilecek ilaçlar ve kullanan hasta sayısı (n) ve oranı (%)

Omeprazol ile ilaç-ilaç etkileşimi	Kullanan hasta sayısı (n)	(%*)
<b>Önemli (major) etkileşim</b>		
Klopidogrel	295	26,9
Essitalopram	49	4,5
Sitalopram	10	0,91
Silostazol	4	0,3
<b>Orta derecede önemli (moderate) etkileşim</b>		
Digoksin	1096	100
Varfarin	455	41,5
Levotiroksin	40	3,6
Fenitoin	6	0,5
Propranolol	4	0,3
Flukonazol	2	0,2
Karbamazepin	2	0,2
<b>Toplam Hasta Sayısı</b>	<b>1096</b>	

\*: Her ilaç için 1096 hasta içindeki oran alınmıştır; bazı hastalarda birden fazla ilaç kullanımı vardır.

Hastalarda omeprazol ile birlikte kullanılan, 'önemli' ve 'orta derecede önemli' etkileşim gösteren ilaçlar ile bu ilaçları kullanan hasta sayısı Tablo II ve Şekil 1'de verilmiştir. Seçilen örneklem nedeniyle omeprazol kullanan hastaların tümü (1096 hasta) aynı zamanda digoksin de kullandığından, hastaların hepsi 'orta derecede önemli' etkileşim gösteren ilaç kullanan hasta grubuna girmektedir. Bu grupta digoksin ile birlikte en sık kullanılan diğer ilaç varfarindir. Hastaların %28,6'sının omeprazol ile 'önemli' etkileşime girebilecek ilaç kullandığı görülmüştür. Bu ilaçlar arasında en çok kullanılan klopidogrel idi.

Serum digoksin düzeyi 2 ng/ml ve üzerinde olan (terapötik aralık 0,8-2 ng/ml) 92 hastanın 75'inde (%81,5) omeprazol kullanıldığı bulunmuştur.

Sadece 9 hastada H2 reseptör blokörü (famotidin) kullanıldığı görülmüştür.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda kardiyoloji servisinde yatan ve digoksin kullanan hastaların yaklaşık olarak %70'inin omeprazol

kullandığı, literatürde belirtilenin aksine omeprazol kullanımının hastaların çoğunda (%67,4) uygun endikasyon kriterlerine göre yapıldığı görüldü (12,13). PPI'nin hastanede yatan hastalarda kullanımının sık olduğu ve önemli bir kısmının akılcı ilaç kullanım kriterlerini taşımadığı literatürde vurgulanmaktadır (18-20). Villamanan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uygun endikasyon kriterlerine göre kullanım oranı %36,4 iken, Nachnani ve ark. yaptıkları çalışmada %30,8 olarak saptanmıştır (18-20). Çalışmamızın PPI'nin kullanım uygunluğunu araştıran önceki çalışmalardan en önemli farkı; örneklem grubunun gastrointestinal kanamayı kolaylaştırıcı etkisi olan antitrombotik ve antikoagulan ilaçların yoğun olarak kullanıldığı kardiyoloji servisinde seçilmesidir (12).

Bu çalışma, kardiyoloji servisinde digoksin kullanan hastaların değerlendirilmesi sırasında omeprazol kullanım sıklığındaki yüksekliğin farkedilmesi üzerine planlandığı için, örneklem grubunu digoksin kullanan hastalar oluşturmaktadır. Seçilen örneklemin gastrointestinal kanama açısından risk taşıyan hastalardan oluşması, çalışmada hastaların çoğunda uygun kriterlere göre omeprazol kullanılmasında rol oynamış olabilir. Yaklaşık olarak %75'i 65 yaş ve üzerinde, % 20,8'i düşük doz aspirin ve/veya % 33,7'si, varfarin ve/veya % 11,5'i klopidogrel kullanan bu hastalar omeprazol kullanım kriterlerini karşılamaktaydı.

Omeprazol ile digoksin arasındaki etkileşim 'orta derece önemli' ilaç-ilaç etkileşimi olarak tanımlanmıştır (16). Omeprazol, gerek pH değişikliği ile gerekse p-glikoprotein inhibisyonu yapıcı etkisi ile digoksinin hem emilimini arttırarak hem de eliminasyonunu azaltarak biyoyararlanımının artmasına, digoksin toksisitesine neden olabilmektedir. Bu nedenle serum digoksin düzeyinin takip edilmesi önerilmektedir (21). Ayrıca, omeprazolün uzun süreli kullanımda hipomagnezemiye neden olarak miyokardın digoksine duyarlılığını arttırdığı, terapötik dozlarda bile toksisiteye neden olabileceği bilinmektedir (10). Dolayısıyla omeprazol hem farmakokinetik hem de farmakodinamik etkileşim ile digoksin toksisite riskini artırabilmektedir. Hekimlerin bu konuda bilgilendirilerek, önlemler alınması hasta güvenliği

açısından önemlidir. Çalışmamızda digoksin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'inde omeprazol kullanılması, bunun yanısıra digoksin düzeyi terapötik aralığın üzerinde ( $\geq 2$  ng/mL) olan hastaların çoğunda da (%82) omeprazolün kullanılıyor olması bu konuda önlemlerin alınması gerekliliğini desteklemektedir. Çalışmamızda hastaların klinik bulguları değerlendirilmediği için ilaç ilaç etkileşimi sonuçları ile ilgili bir yorum yapmak mümkün değildir. Ancak, kardiyoloji servisinde digoksin serum düzey ölçümünün çok sık aralar ile yapılmasının sebepleri arasında bu etkileşimin rolü olmuş olabilir. Önceki çalışmamızda kardiyoloji servisinde serum digoksin düzey ölçümünün çok sık aralar ile yapıldığını, bunun digoksin farmakokinetiği ile uyumlu olmadığını bulmuştuk (22).

Tienopiridinlerin (klopidogrel) gastrointestinal sistemde ülser yapıcı veya erozyona neden olucu etkisi yoktur. Ancak, aspirin veya NSAİİ kullanımına veya *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmiş lezyon varsa antitrombositler etkileri ile kanamayı kolaylaştırabilirler (12). Risk faktörleri taşıyan hastalarda tedaviye PPI'nin eklenmesi kılavuzlarda önerilmektedir. Ancak PPI'nden omeprazolün seçilmesi 'önemli ilaç-ilaç etkileşimi'ne neden olabilmektedir (15,23). FDA 2009 yılında klopidogrel kullanan hastalarda aynı zamanda tedaviye omeprazol eklenmesinin ilaç-ilaç etkileşimine neden olabileceği, klopidogrelin antitrombositler etkisini azaltabileceği uyarısını yayınlamıştır (24). Bu etkileşim, ön ilaç olan klopidogrelin metabolizmasında rol oynayan CYP2C19 enzimine omeprazolün bağlanması sonucu klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümündeki azalma ile ilişkilidir (16). Randomize kontrollü klinik araştırmalar ile omeprazol kullanan hastalarda klopidogrelin trombosit inhibisyonu yapıcı etkisindeki azalma, trombosit fonksiyon testleri ile gösterilmiştir (25,26). Bu testler antitrombositler ilaçların etkililiğini göstermede klinik sonuçları noktalarının yerine geçen belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak klopidogrel-omeprazol etkileşiminin klinik açıdan önemini değerlendirebilmek için gerçek sonuçları noktalarının kaydedildiği randomize kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler risklerin değerlendirildiği gözlemsel çalışmaların bazılarında klopidogrel ile PPI'nin birlikte kullanımına bağlı küçük de

olsa bir etki gösterilir iken bazılarında gösterilememiştir. Gösterilen klinik etkinin daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların PPI kullanan hastalar olmalarına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Kanıt düzeyi yüksek araştırmalar ile klinik açıdan önemli etkileşim olmadığı kanıtlanıncaya kadar klopidogrel kullanan hastalarda omeprazol kullanımından kaçınılması, asit azaltıcı tedavi gereksinimi olduğunda da omeprazole göre daha az CYP2C19 enzim inhibisyonu yapan diğer PPI'nin kullanılması önerilmektedir (15,16). Çalışmamızda omeprazol kullanan hastaların yaklaşık olarak %27'si aynı zamanda klopidogrel de kullanmaktaydı. Hastane eczanesinde oral yol ile kullanılan diğer PPI'nin bulunmaması nedeniyle kardiyoloji servisinde omeprazol kullanılmıştır. Riskli hastalar için omeprazol alternatifi olabilecek PPI'nin hastane eczanesinde bulundurulması girişimlerinin başlatılması açısından bu sonuçlar değerlidir. Asit supresyonu tedavisinde H2 reseptör blokörleri de PPI'nin alternatifi olabilir. Ancak etkililiklerinin PPI'ne göre daha az olduğu gösterilmiştir (15). Hastaların sadece 9'unda H2 reseptör blokörü (famotidin) kullanılması da bununla ilişkilendirilebilir.

Varfarin-omeprazol etkileşimi 'orta derecede önemli' etkileşim olarak tanımlanmaktadır. Varfarin metabolizmasının omeprazol ile inhibe edilmesine bağlı olarak INR serum düzeyinde artış, antikoagulan etkide artış meydana gelebilir (9,16). Çalışmamızda omeprazol kullanan hastaların yaklaşık olarak %42'si aynı zamanda varfarin de kullanmaktaydı. Hastaların çoğunun yaşlı olması, çoklu ilaç kullanımının bulunması bu riskin daha da artmasına neden olabilir.

Omeprazol kullanım sıklığı yıllara göre değerlendirildiğinde, 2014'te diğer yıllara göre düşük bulunmuştur. Ancak bu veriler oral yol ile omeprazol kullanımına aittir. Çalışmada parenteral yol ile kullanım değerlendirilmemiştir. Parenteral yol ile omeprazol kullanım oranının da yüksek olduğu literatürde bildirilmektedir (27). Bu nedenle total omeprazol kullanım sıklığındaki değişimi sadece oral yol ile kullanım verilerine göre değerlendirebilmek yeterli değildir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem grubunun digoksin kullanan hastalardan oluşmasıdır. Bu hastalar



daha fazla risk taşıyan hastalardır. Dolayısıyla tüm kardiyoloji servisi hastalarında omeprazol kullanım sıklığı ve kullanım uygunluğu konusunda yorum yapılamaz. Çalışmanın retrospektif olması, omeprazol kullanım uygunluğunun hastanın tanı kodları üzerinden değerlendirilmesi de bir başka kısıtlılıktır. Tanıların endoskopi, vb testler yapıldıktan sonra konulup-konulmadığı kontrol edilmemiştir. Diğer bir kısıtlılık çalışma popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olmasıdır. Bu yaş grubunda çoklu ilaç kullanımının, komorbid hastalıkların daha fazla olması, omeprazol kullanım sıklığını etkilemiş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmanın sonuçları risk taşıyan kardiyoloji servisi hastalarında omeprazol kullanım sıklığı, uygunluğu ve olası ilaç etkileşimleri açısından ışık tutmaktadır.

PPİ güvenli ve etkili bir ilaç grubu olarak bilinseler de uzun süreli kullanımda neden olabileceği riskler mevcuttur (7). *Clostridium difficile* enfeksiyonu ile ilişkili diyare ve enterik enfeksiyonlar, toplum kaynaklı pnömoniler, neoplaziler, vitamin-B12, demir ve kalsiyum gibi besin maddelerinin sindirim ve emiliminde bozulmalar, kemik kırıkları, akut interstiyel nefrit gelişebilecek advers reaksiyonlar arasında sayılabilir (28,29). Yine kısa süreli PPİ tedavisi alan asemptomatik hastalarda tedaviden sonra rebound gastrointestinal semptomlar geliştiği gösterilmiştir. Özellikle 65 yaş ve üzeri kişilerde bu advers etkilerin görülme sıklığı daha yüksektir (25).

Sonuç olarak digoksin kullanan kardiyoloji servisi hastalarında omeprazol kullanımı oldukça sıktır. Omeprazol kullanım endikasyonu bu hasta grubunun çoğunda uygun olsa da ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunması gereklidir. Akılcı ilaç seçimi; etkililik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet kriterlerinin tümünün birlikte değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Dolayısıyla kontrendikasyonların, ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği, 'uygunluk' kriteri de gözönünde bulundurulması gereken ilkelerden biridir. Konunun sürekli tıp eğitimi kapsamında gündemde tutulması ve bu doğrultuda hastane ilaç politikalarının belirlenmesi akılcı ilaç kullanımı çabalarında olumlu etki yapacaktır. PPİ'nin uygunsuz kullanımının azaltılması ile advers reaksiyon sıklığı dolayısıyla da sağlık harcamaları azaltılabilecektir.

## Teşekkür

Veri madenciliği ile elektronik veritabanındaki tıbbi kayıtlara ulaşılmasında yardımcı olan Yazılım Geliştirme Uzmanı Hakkı Karahan'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Uygun A. Uzun süre proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılacaksa, hangi PPI tercih edilmelidir? Nelere dikkat edilmelidir? *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:45-58.
2. Forte JG, Zhu L. Apical recycling of the gastric parietal cell H,K-ATPase. *Annu Rev Physiol* 2010;72:273-96.
3. Niklasson A, Bajora A, Bergendal L, Simren M, Strid H, Bjornsson E. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalized patients with pulmonary diseases. *Respir Med* 2003; 97:1143-1150.
4. Akram F, Huang Y, Lim V, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *AMJ* 2014;7:465-470.
5. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3118-22.
6. Nousheen, Tadvi NA, Shareef SM. Use of proton pump inhibitors in general practice: Is it rationale? *Int J Med Res Health Sci* 2014;3:37-42.
7. Książczyńska D, Szelağ A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:289-98.
8. Gelal A. Yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3:57-64.
9. Sutfin T, Balmer K, Boström H, Eriksson S, Höglung P, Paulsen O. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989;11:176184.
10. Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ. Omeprazole associated digoxin toxicity. *South Med J* 2007;100:400402.
11. Oosterhuis B, Jonkman JH, Anderson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *B J Clin Pharmacol* 1991;32:569572.

12. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051–66.
13. Parente F, Cucino C, Gallus S, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1503-1506.
14. Gürsoy MO, Yıldız M. Akut koroner sendromda tienopiridin ve proton pompa inhibitörü kullanımı. *Koşuyolu Heart Journal* 2016;19:37-39.
15. Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med* 2014;126:239-45.
16. Thomson Reuters Healthcare Web site. URL: [www.micromedex.com/products/hcs](http://www.micromedex.com/products/hcs). Erişim: Haziran 2017
17. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288-1294.
18. Villamanan E, Ruano M, Lara C, et al. Reasons for initiation of proton pump inhibitor therapy for hospitalised patients and its impact on outpatient prescription in primary care. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:652-658. doi:10.17235/reed.2015.3882/2015.
19. Nachnani JS, Bulchandani D, Moormeier J, Foxworth J. Patient and physician predictors of inappropriate acid-suppressive therapy (AST) use in hospitalized patients. *J Hosp Med* 2009;4:E10-E14. doi:10.1002/jhm.492.
20. De Rijdt T, Spriet I, Willems L, et al. Appropriateness of acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2017;51:125-134.
21. Up To Date 2017. URL: <https://www.uptodate.com/contents/stress-ulcer-prophylaxis-in-the-intensive-care-unit> Erişim tarihi: 28.06.2017
22. Oncu S, Gelal A, Aslan O, Ucku RS. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;28:010901. <https://doi.org/10.11613/BM.2018.010901>
23. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708-1713.
24. US Food and Drug Administration 2009. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm> Erişim tarihi: 03.07.2017.
25. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260.
26. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet* 2009;374(9694): 989-997.
27. Craig DGN, Thimappa R, Anand V, Sebastian S. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice—a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *QJM* 2010;103:327–35.
28. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician* 2012;86:66-70.
29. Atkins AM, Sekar MC. Proton pump inhibitors: Their misuse, overuse and abuse. *IOSR J Pharm* 2013;3:25-9.