

Wybrane doniesienia na temat zagrożeń i powikłań związanych z terapią przy użyciu inhibitorów pompy protonowej

Chosen reports on the risks and complications associated with proton pump inhibitor therapy

Artur Uździcki, Sebastian Awgul, Sylwia Słuczanska-Głąbowska

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej (IPP) to grupa leków, które blokują wytwarzanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka zmniejszając tym samym pH w jego świetle. Dobry profil bezpieczeństwa i rzadkie występowanie działań niepożądanych przy tej terapii spowodował znaczny wzrost użycia tych leków. Doprowadziło to również do zwiększenia liczby badań mających na celu ustalenie wszystkich zagrożeń i powikłań związanych z ich użyciem, jak i metod ich zapobiegania i leczenia. (*Farm Współ 2017; 10: 168-176*)

Słowa kluczowe: inhibitory, pompa protonowa, terapia

Summary

Proton pump inhibitors (PPI) are a group of drugs, which block gastric acid production in parietal cells, lowering the pH in the gastric lumen. Their good safety profile and low occurrence of adverse effects along with good therapy effectiveness caused a great increase in their use. It led to increase in number of studies aimed to determine all dangers and adverse effects of PPI therapy and to search for ways to prevent or cure them. (*Farm Współ 2017; 10: 168-176*)

Keywords: inhibitors, proton pump, therapy

Wstęp

Od 1989 roku, kiedy wprowadzono omeprazol, inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitor* - IPP) stopniowo stawały się podstawą w leczeniu chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego. W porównaniu z wcześniej stosowanymi środkami, takimi jak antagoniści receptora histaminowego H₂, syntetyczne analogi prostaglandyn czy leki antycholinergiczne, IPP wykazały lepszą tolerancję i bezpieczeństwo u pacjentów, a także dużą skuteczność terapeutyczną. Aktualnie można stosować następujące leki z tej grupy: dekslansoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, a w badaniach klinicznych znajduje się nowa substancja, tenatoprazol. Są to leki często używane, stanowiące

ważny element leczenia w podstawowej opiece zdrowotnej, jak również w lecznictwie specjalistycznym. Pomimo teoretycznie doskonałego profilu bezpieczeństwa obserwowanego przez ubiegłe 20 lat, duża częstość stosowania tych leków (najczęściej przepisywana przez lekarzy grupa leków w Stanach Zjednoczonych) skłania do obaw związanych z niepożądanymi efektami krótko-, jak i długoterminowymi [1].

Niekiedy dochodzi do nadużywania IPP, niewłaściwego ich stosowania, a nawet stosowania ich poza wskazaniami. Leczenie tymi środkami osób starszych w 25-85% okazuje się być bezpodstawne [2,3]. Jako główne sytuacje związane z nadużyciami podaje się stosowanie inhibitorów pompy podczas leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego, co nie

jest konieczne, a także brak oceny stanu pacjenta po wcześniejszym wdrożeniu terapii IPP [4]. Bardzo często nieodpowiedzialne przyjmowanie tych preparatów przypisuje się osobom starszym, posiadającym skłonności do ich zażywania w nadmiarze, bez konsultacji z lekarzem rodzinnym. To właśnie ta cecha i fakt, że osoby te często cierpią na wiele chorób przewlekłych, które wymagają stosowania znacznej ilości leków, czyni osoby starsze grupą pacjentów najbardziej narażoną na różnego rodzaju interakcje międzylekowe, a także inne potencjalnie negatywne działania IPP [5].

Mechanizm działania IPP i farmakokinetyka

Inhibitory pompy protonowej jako jedyna grupa leków działają bezpośrednio na końcowy element ścieżki wydzielniczej komórki okładzinowej, czyli na pompę protonową, H^+/K^+ -ATPazę. Są to związki o charakterze słabych zasad, zwykle zbudowane z ugrupowania benzoimidazolowego i pirydynowego połączonych grupą metylsulfonową. Jedynym wyjątkiem jest tenatoprazol, zbudowany z ugrupowań pirydynowego i imidazolopirydynowego. Wszystkie

te substancje są dostarczane do komórki okładzinowej drogą krwionośną, jako proleki. W tej postaci mają dobrą przenikalność przez błony biologiczne, co skutkuje łatwym przenikaniem do komórek. Komórka okładzinowa jest jedyną, otoczoną błoną komórkową przestrzenią w organizmie ludzkim, w której pH jest mniejsze od 4, a w okolicy H^+/K^+ -ATPazy wynosi nawet 1 [6]. W tak kwasowym środowisku dochodzi do protonacji ugrupowania pirydynowego leku, co powoduje zmniejszenie przenikalności cząsteczki i akumulację w pobliżu H^+/K^+ -ATPazy. Jest również wysoce prawdopodobne bezpośrednie wiązanie leku do silnie kwasowej powierzchni pompy. Następnie dochodzi do przyłączenia drugiego protonu do grupy benzoimidazolowej lub imidazolopirydynowej (w zależności od substancji). W efekcie dochodzi do chemicznego przemodelowania cząsteczki i do utworzenia postaci aktywnej, która kowalencyjnie przyłącza się do grup sulfohydrylowych za pomocą jednego lub więcej mostków disiarczkowych, a tym samym hamując aktywność H^+/K^+ -ATPazy. Dzięki wyjątkowo niskiemu pH aktywacji leku, jego działanie jest wysoce specyficzne względem pompy protonowej komórki okładzino-

Tabela I. Farmakokinetyka używanych w leczeniu leków z grupy IPP

Table I. Pharmacokinetics of chosen proton pump inhibitors

Nazwa leku	Biodostępność [%]	Metabolizm	Czas do osiągnięcia maks. stężenia w osoczu [h]	Czas półtrwania w osoczu [h]	Wiązanie z białkami osocza [%]	Wydalenie
Dekslanzoprazol	brak danych	Wątrobowy, CYP: 2C19, 3A4, w małym st. 2C9	zmodyf. uw. 2 szczyty: 1-2 i 4-6	1-2	96-99	brak niezmienionej substancji w moczu; metabolity w 51% z moczem i 49% z kałem
Esomeprazol	> 80	Wątrobowy, CYP: 3A4, 2C19	1,6	1,3	97	< 1% w moczu w formie niezmienionej; metabolity w 80% z moczem i 20% z kałem
Lanzoprazol	> 80	Wątrobowy, CYP: 2C19, 3A4	1,5-2	1,2	97	brak niezmienionej substancji w moczu; metabolity w 50% z moczem i 50% z kałem
Omeprazol	40-65	Wątrobowy, CYP: 2C19, 3A4	1-2	<1	97	brak niezmienionej substancji w moczu; metabolity w 80% z moczem i 20% z kałem
Pantoprazol	77	Wątrobowy, CYP: 2C19, 3A4	2,5	1	98	brak niezmienionej substancji w moczu; metabolity w 71% z moczem i 29% z kałem
Rabeprazol	52	Wątrobowy, CYP: 2C19, 3A4	2-5	1-2	96	brak niezmienionej substancji w moczu; metabolity w 90% z moczem i 10% z kałem

wej [6]. Czas połowicznej eliminacji cząsteczek IPP z krążenia wynosi do 2 godzin, lecz efekt leczniczy (wyrażony w czasie, w jakim powróciła połowa aktywności wydzielania HCl przez komórki okładzinowe) utrzymuje się znacznie dłużej i wynosi od 15 do 46 godzin w zależności od leku [7]. Osiągnięcie pełnego działania i największego zahamowania wydzielania zwykle zajmuje do 3 dni [8].

Korzyści wynikające ze stosowania IPP

Dzięki zastosowaniu IPP jest możliwe znaczne i długotrwałe podniesienie pH w świetle żołądka, co przekłada się na działanie lecznicze w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego, takich jak: choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, zespół Zollingera-Ellisona, erozyjne zapalenie przełyku, choroba refluksowa czy leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. IPP są również stosowane jako leki osłonowe w czasie terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Wykazano, że IPP pozwalają na wyleczenie wrzodów związanych ze stosowaniem NLPZ nawet w sytuacji, gdy pacjent wciąż przyjmuje NLPZ [9].

Niestety, w Szwecji w 2011 roku w badaniach przeprowadzonych na grupie ponad 1,5 miliona pacjentów wykazano jednak, że zaledwie 40% pacjentów regularnie przyjmujących (> 180 dni) niesteroidowe leki przeciwzapalne otrzymywało jakąkolwiek gastroprotekcję [10]. Z drugiej strony, opublikowane zostały wyniki badań wskazujące, że nadmierne stosowanie inhibitorów pompy protonowej może zaostrzać zmiany wywołane w jelicie cienkim przez NLPZ – poprzez wpływ na mikrobiom jelitowy [11]. Istotnym, budzącym kontrowersje, zagadnieniem jest stosowanie IPP podczas podwójnej terapii antyagregacyjnej kwasem acetylosalicylowym i kłopidogrelem. Obecnie podczas takiej terapii gastroprotekcja przy użyciu IPP nie jest wskazana u każdego pacjenta. Powinna ona dotyczyć tylko pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka: krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub chorobą wrzodową w wywiadzie, w zaawansowanym wieku, stosujących leki przeciwkrzepliwe, NLPZ lub glikokortykosteroidy a także z zakażeniem *Helicobacter pylori* [12].

Pojawiały się również doniesienia o możliwym korzystnym wpływie IPP w terapii wspomagającej u pacjentów z chorobami takimi jak mukowiscydoza czy zapalenie trzustki. Pozytywne efekty wiążą się z hamującym wpływem inhibitorów pompy na czyn-

ność wydzielniczą trzustki (podobieństwo między H^+/K^+ -ATPazami umiejscowionymi w kanalikach wydzielniczych trzustki a H^+/K^+ -ATPazami żołądkowymi). Wpływ ten jest jednak dyskusyjny. Ponadto terapia IPP może być korzystna u chorych na cukrzycę typu drugiego przez wzrost poziomu gastryny, która stymuluje wydzielanie insuliny [13,14].

Wykazano, że w celu wyleczenia choroby wrzodowej dwunastnicy optymalne docelowe pH powinno przez 18-20 godzin na dobę wynosić więcej niż 3 [15,16], natomiast w przypadku choroby wrzodowej żołądka więcej niż 4 [15]. IPP są jedyną grupą leków, pozwalającą na tak długą kontrolę pH. Posiadają zdolność do utrzymania pH > 4 przez nawet 15-21 godzin, natomiast stosowanie np. antagonistów receptora H2 pozwala na osiągnięcie zadowalających wyników zaledwie na czas 8 godzin na dobę [17]. IPP pozwalają także na optymalną kontrolę pH również w nocy [18]. Wyższością IPP w stosunku do innych leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku jest ich unikalny mechanizm działania – oddziałują one z pompą protonową, która jest ostatnim ogniwem łańcucha wydzielniczego. Inne leki oddziałują na receptory, co powoduje szybkie powstawanie tolerancji – prawdopodobnie na skutek wyrównawczego zwiększenia aktywacji pozostałych receptorów. Przykładowo aktywność antagonistów receptora H2 może zmaleć nawet o połowę przy stosowaniu powyżej kilku tygodni [19].

Interakcje IPP z innymi lekami

Interakcje najczęściej są wywołane na drodze zmiany pH w świetle przewodu pokarmowego jak i poprzez zmiany aktywności cytochromów p450 2C19 i 3A4, które są zaangażowane w metabolizm IPP. Na wystąpienie interakcji mogą wpływać zarówno leki będące inhibitorami i induktorami enzymów mikrosomalnych, jak i same IPP: najsilniejszy wpływ na zmianę aktywności tego enzymu spośród IPP wykazuje omeprazol, a najslabszy pantoprazol. Zmiany pH w świetle jelita zmieniają wchłanianie takich leków jak atazanawir, nelfinawir, ketokonazol, itraconazol, erlotynib czy digoksyna. Pacjenci o mniejszej aktywności izoenzymu CYP2C19, tzw. „słabi metabolizerzy”, przy równoczesnym stosowaniu IPP mogą wykazywać zaburzony metabolizm takrolimusu, warfaryny, czy metotretaxatu. Wśród substancji, których farmakokinetyka może zostać zmieniona w trakcie podawania IPP wymienia się również między innymi: diazepam, fenytoinę, karbamazepinę, citalopram, imipraminę

oraz klomipraminę [20]. Łączne podawanie IPP z klozapiną indukuje jej metabolizm, a tym samym powstawanie toksycznych metabolitów, które mogą być odpowiedzialne za częstsze występowanie hematologicznych działań niepożądanych [21]. W 2006 zostały opublikowane doniesienia, wskazujące istnienie prawdopodobieństwa, że omeprazol (metabolizowany przez cytochrom p450 2C19) może znosić przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu (jest on podawany w formie proleku i metabolizowany przez ten sam cytochrom). W 2009 Amerykańska Agencja Żywności i Leków wydała ostrzeżenie, że omeprazol brany jednocześnie z klopidogrelem może obniżać jego skuteczność o niemal połowę. Najnowsze meta-analizy przeprowadzone na randomizowanych badaniach nad łączną grupą prawie 215 tysięcy pacjentów wykazały, że IPP mogą stanowić jedynie czynnik ryzyka krwawień u pacjentów przyjmujących klopidogrel, a nie są bezpośrednią ich przyczyną. Wykazano również, że włączenie IPP do terapii u chorego leczonego klopidogrelem dodatkowo zmniejsza ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego [22,23].

Bezpieczeństwo terapii IPP

Stosowanie IPP bez wcześniejszej eradykacji

Helicobacter pylori

W badaniach na zwierzętach zostało dowiedzione, że zastosowanie inhibitorów pompy protonowej przed dokonaniem eradykacji *Helicobacter pylori* może zwiększać jej kancerogeny wpływ na żołądek. Jakkolwiek badania na populacji ludzkiej dotychczas nie potwierdzają tych danych [24].

Stosowanie IPP a wchłanianie witaminy B12

W celu przyswojenia witaminy B12 z pożywienia niezbędna jest obecność soku żołądkowego. Możliwe jest wtedy rozszczepienie białek przez proteazy trzustkowe w jelicie cienkim, a tym samym uwolnienie witaminy B12, co umożliwia jej związanie przez czynnik wewnętrzny, a następnie jej przyswojenie w jelicie cienkim. Jakkolwiek nie wszystkie badania potwierdzają zależność między długotrwałym stosowaniem IPP i niedoborami B12, jest ona jednak wykazywana w zdecydowanej większości prac. Może zatem być istotne monitorowanie stężenia B12 u pacjentów leczonych IPP, a także zwiększenie częstości kontroli u pacjentów z istniejącymi innymi czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B12 [25,26].

Stosowanie IPP a ryzyko hipomagnezemii

Wiele przeprowadzonych badań, sugerowało zależność między stosowaniem IPP, a zwiększonym ryzykiem hipomagnezemii. W 2015 opublikowano wyniki badania na grupie 9818 osób, którego wyniki potwierdzają istnienie takiej zależności – długotrwałe stosowanie IPP (182-2618 dni) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipomagnezemii. Stwierdzono, że ilość magnezu w osoczu była średnio o 0,022 mEq/L mniejsza u osób stosujących inhibitor pompy. Wykazano również, że ryzyko dodatkowo wzrasta u osób stosujących jednocześnie diuretyki pętłowe [27]. Zależność między stosowaniem leków z grupy IPP a ryzykiem hipomagnezemii udokumentowano również w badaniach przeprowadzonych na pacjentach hemodializowanych [28].

Stosowanie IPP a ryzyko choroby nowotworowej

Odpowiednio ustalona równowaga pH między środowiskiem zewnątrzkomórkowym i wewnątrzkomórkowym jest niezbędna do optymalnego funkcjonowania wielu procesów zachodzących w przewodzie pokarmowym. Każda komórka musi utrzymywać pH w wąskim zakresie, który umożliwia jej przeżycie i prawidłowe działanie. Szczególnie istotne jest to w górnym odcinku przewodu pokarmowego, gdzie znacznie zmienia się wartość pH. Przewlekłe zażywanie IPP może prowadzić do zmniejszenia aktywności enzymatycznej komórek górnego odcinka przewodu pokarmowego i przez to zwiększyć ryzyko uszkodzeń DNA, które to z kolei mogą prowadzić do mutacji [29,30]. Mechanizmy powstawania raka w związku ze stosowaniem IPP pozostają niejasne. Jedną z teorii sugeruje, że IPP umożliwiają proliferację komórek, które w normalnych warunkach podlegałyby eliminacji. Dotyczy to głównie komórek brodawki Vatera i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania gruczolakoraka w tej okolicy [31,32]. Ostatnio badania populacyjne pozwalają na stwierdzenie, że istnieje istotny związek między przyjmowaniem IPP i karcynogenezą. Pod uwagę bierze się dwa mechanizmy: pierwszy wiąże się z przedłużonym uwalnianiem gastryny w dużych ilościach, która z kolei pobudza powstawanie substancji, wykazujących troficzne działanie na błonę śluzową przewodu pokarmowego. Rozrost komórek z czasem może prowadzić do nowotworzenia. Wiele badań potwierdziło wpływ wysokiego stężenia gastryny na powstawanie nowotworów neuroendokrynnych żołądka, nowotworów wątroby,

trzustki, przełyku i okrężnicy [33-36]. Drugi mechanizm wiąże się z upośledzeniem metabolizmu kwasów żółciowych, które indukują powstawanie reaktywnych form tlenu i azotu, co prowadzi do uszkodzeń DNA i mutacji nowotworowych. Ten proces ma wyjątkowe znaczenie w patogenezie gruczolakoraka okolicy brodawki Vatera.

Hipergastrynemia

Komórki podobne do komórek enterochromafinowych (ECL) są najliczniejszą populacją komórek neuroendokrynnych w żołądku. Odpowiedzialne są za produkcję i uwalnianie histaminy. Proces ten jest zależny od pobudzenia przez gastrynę receptora CCK2, znajdującego się na komórkach ECL. Regulacja wydzielania gastryny związana jest z hamującym wpływem kwasu żołądkowego na komórki G. Wzrost pH żołądka wynikający z przyjmowania IPP działa stymulująco na komórki G, prowadząc do hipergastrynemii. Gastryna wpływa nie tylko na aktywność komórek ECL, ale wykazuje również troficzne działanie na błonę śluzową, a w szczególności na komórki podobne do komórek enterochromatofinowych [37,38]. Opublikowano kilka doniesień o nowotworach neuroendokrynnych żołądka, które rozwinęły się po długotrwałym stosowaniu IPP [39-41]. Ponadto odnotowano przypadki pacjentów z nowotworami ECL powstałymi podczas leczenia IPP, które zniknęły po odstawieniu inhibitorów pompy. Badania te sugerują, że hipergastrynemia powoduje hiperplazję komórek ECL, mogącą objawiać się pod postacią polipów sklepienia żołądka charakteryzujących się niskim ryzykiem neoplazji, jak również jako zmiany obciążone podwyższonym ryzykiem transformacji nowotworowej [12]. Dowodem na kancerogenny wpływ tych leków jest również zanikanie guzów podczas terapii blokerami receptora gastrynowego YF476. Nie jest to jednak regułą, ponieważ na pewnym etapie kancerogenezy nowotwór może stać się niezależny od stymulacji gastryną [42]. Ryzyko powstania guza dotyczy pacjentów stosujących IPP przewlekłe: badania Brunnera i in. sugerują, że zdecydowana większość pacjentów nie rozwinie guzów pochodzących z ECL podczas pierwszej dekady leczenia inhibitorami pompy [12,43]. Hipergastrynemia występuje już po kilku tygodniach stosowania inhibitorów pompy protonowej. Ich gwałtowne odstawienie skutkować może wtórną nadkwasowością, powodującą nasilenie objawów choroby refluksowej lub pojawieniem się dyspepsji [12].

Stosowanie IPP a ryzyko złamań kości

Okres najszybszego przyrostu masy kostnej obejmuje wiek 9-13 lat u płci żeńskiej i 11-15 lat u płci męskiej, a ostatecznie zatrzymuje się ok. 30 roku życia. Wzrost pH w żołądku zmniejsza rozpuszczalność soli wapnia i co za tym idzie ich wchłanianie z przewodu pokarmowego. Niedobory wapnia powodują zakłócanie wzrostu kości u dzieci i osiągnięcie szczytowej masy kostnej u młodych dorosłych [44,45]. Negatywny wpływ IPP dotyczy także osób dorosłych, a szczególnie narażeni są chorzy na osteoporozę, dla których niedobór wapnia może być szczególnie niebezpieczny. W badaniach, podczas których podawano grupie 65-letnich kobiet przez siedem dni omeprazol, zaobserwowano trzykrotne zmniejszenie wchłaniania wapnia [46]. Aktualne doniesienia nie dają odpowiedzi co do dawki progowej upośledzającej metabolizm kostny, nie można też określić jak wartości progowe różnią się między grupami dzieci i młodych dorosłych, a osobami starszymi. Niedobory prowadzą do zmian w strukturze kości w różnych mechanizmach, wyróżnia się np. zaburzenia równowagi hormonalnej wpływające na remodeling kostny, a także mechanizmy niezależne od pH żołądkowego, mające związek ze złamaniami u osób dorosłych [47]. Dotyczą one niedoboru witaminy B12, na powstawanie którego, również mają wpływ IPP. Prowadzi to do nieprawidłowego wiązania kolagenu w kościach, hipergastrynemii powodującej wtórną nadczynność przytarczyc, jak również bezpośredniego blokowania H⁺/K⁺-ATPazy zakwaszającej lakuny resorpcyjne osteoklastów. Badania dotyczące znaczenia tych mechanizmów są jednak niejednoznaczne [48].

Stosowanie IPP a czynność nerek

Najnowsze doniesienia wskazują na prawdopodobny negatywny wpływ IPP na funkcjonowanie nerek. Długotrwałe stosowanie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia i progresji przewlekłej niewydolności nerek. Ponadto wykazano związek między przyjmowaniem inhibitorów i występowaniem ostrego uszkodzenia nerek oraz ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. Mechanizm takiego działania nie jest jasny, jedna z hipotez zakłada, że na występowanie ostrego uszkodzenia nerek i przewlekłej niewydolności nerek ma wpływ zmiana mikrobiomu jelitowego na skutek stosowania IPP. Dodatkowo, badania na szczurach wykazały, że podawanie inhibitorów pompy protonowej ogranicza zdolności regeneracyjne wątroby, co pozwala sądzić, że podobny wpływ mogą one mieć na procesy regeneracyjne w nerkach [49,50].

Powikłania infekcyjne wynikające ze stosowania IPP

Wśród powikłań infekcyjnych IPP najczęściej wymienia się ryzyko zakażenia bakteriami takimi jak *Clostridium difficile*, czy ryzyko zachorowania na spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (przy współwystępowaniu marskości wątroby i wodobrzusza). W retrospektywnym badaniu kohortowym na grupie 745 pacjentów z potwierdzoną infekcją *Clostridium difficile* oceniono czynniki ryzyka nawrotu zakażenia – najwyższe ryzyko (wzrost o 50%) wiązało się z podeszłym wiekiem pacjenta ≥ 75 lat – oraz z długotrwałym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej. Ryzyko to było wyższe nawet od ponownego włączenia antybiotykoterapii (wzrost o 30%). Autorzy badania zasugerowali ocenę konieczności terapii IPP w momencie rozpoznania infekcji *C. difficile* oraz, jeśli to możliwe, jej zaprzestanie [51].

W przypadku pacjentów z marskością wątroby ryzyko spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej wzrosło ponad dwukrotnie w przypadku stosowania IPP. Wyższe było również ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek infekcji bakteryjnej [52]. Ze względu na rosnącą ilość badań sugerujących zwiększenie ryzyka pozaszpitalnego zapalenia płuc podczas terapii inhibitorami pompy sporządzona została metaanaliza, obejmująca ponad 6 milionów pacjentów. Wykazała 50% wzrost ryzyka pozaszpitalnego zapalenia płuc u pacjentów stosujących IPP. Stwierdzono znacząco wyższe ryzyko w trakcie pierwszych 30 dni terapii, niezależnie od zastosowanego preparatu, ani dawki – ponad dwukrotnie przekraczało ryzyko populacyjne [53]. Stosowanie IPP może być również powiązane z zespołem rozrostu bakteryjnego, jednak wyniki dotychczas przeprowadzonych badań znacząco się różnią, co nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [54-56].

Terapia IPP jako możliwa przyczyna wystąpienia ostrego zapalenia trzustki

W szwedzkim badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym w celu oceny istotności czynników ryzyka ostrego zapalenia trzustki (OZT), stwierdzono zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby, jeśli pacjent stosował H₂-blokery lub IPP. Ryzyko było największe, gdy leki były stosowane krócej niż 6 miesięcy do momentu wystąpienia OZT. Iloraz szans dla wystąpienia OZT wyniósł 4,9 i 3,2, odpowiednio dla stosowania H₂ blokerów i IPP, bez rozgraniczania na przyjmowaną substancję aktywną z danej grupy i czas stosowania

leku [57]. Publikowane są również opisy przypadków, sugerujące związek OZT z przyjmowaniem konkretnych substancji z grupy IPP, takich jak omeprazol, pantoprazol czy lanzoprazol [58-60].

IPP a reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości na IPP mogą być zarówno natychmiastowe jak i opóźnione. Nasilenie objawów waha się od lekkich do zagrażających życiu. Przyczyny powstawania reakcji nadwrażliwości są w większości niewyjaśnione. Klinicznymi oznakami nadwrażliwości na IPP mogą być pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, cytopenia, zapalenie naczyń, ostre alergiczne śródmiąższowe zapalenie nerek, kontaktowe zapalenie skóry, fotoalergiczne zapalenie skóry, wyprysk płamisto – grudkowy, erytrodermia, wysypka z eozynofilią i objawami systemowymi (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – DRESS), zespół Stevensa-Johnsona i inne reakcje autoimmunologiczne, w tym toczень rumieniowaty układowy [61].

Poza powodowaniem reakcji nadwrażliwości IPP, tak jak inne leki obniżające stężenie jonów H⁺, mogą stanowić czynnik ryzyka powstania alergii pokarmowej i IgE-zależnej alergii na leki: zmniejszenie stężenia kwasu żołądkowego zwiększa prawdopodobieństwo przedostania się niezmiennych alergenów pokarmowych jak i cząsteczek leków w formie związanej z białkiem [62].

Wnioski

Należy podkreślić, że opisane działania niepożądane nie są częste i z reguły nie dyskwalifikują chorego z terapii z użyciem blokerów pompy protonowej. Przez wiele lat stosowania leki z tej grupy okazały się jednymi z najskuteczniejszych farmakologicznych metod obniżania pH w żołądku, a badania nad kolejnymi, możliwie jeszcze skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi preparatami z tej grupy trwają. Jednak pojawienie się w ostatnich latach licznych opisów przypadku i badań poświęconych działaniom niepożądanym towarzyszącym użyciu IPP, wymusza konieczność poznania i potwierdzenia przedstawionych powyżej powikłań oraz metod przeciwdziałania im.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sylwia Stuczanowska-Głąbowska

Katedra i Zakład Fizjologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ sylwia@pum.edu.pl

Piśmiennictwo

- Gawron AJ, Feinglass J, Pandolfino JE, Tan BK, Bove MJ, Shintani-Smith S. Brand Name and Generic Proton Pump Inhibitor Prescriptions in the United States: Insights from the National Ambulatory Medical Care Survey (2006-2010). *Gastroenterol Res Pract*. 2015;689531. doi:10.1155/2015/689531.
- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3.
- Jarchow-Macdonald AA, Mangoni AA. Prescribing patterns of proton pump inhibitors in older hospitalized patients in a Scottish health board. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;4:1002-9.
- Seite F, Delelis-Fanien AS, Valero S, Pradere C, Poupet JY. Compliance with guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in a department of geriatrics. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2169-70.
- Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Int Med*. 2011;22:205-10.
- Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Therap*. 2006;23:2-8.
- Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺,K⁺-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2004;68:2117-27.
- Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy* 2003;23:68-73.
- Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15.
- Ljung R, Lu Y, Lagergren J. High concomitant use of interacting drugs and low use of gastroprotective drugs among NSAID users in an unselected elderly population: a nationwide register-based study. *Drugs Aging*. 2011;28:469-76.
- Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1699-709.
- Dąbrowski A. Problem nadużywania inhibitorów pompy protonowej. *Med Dypl*. 2015;6.
- Wang J, Barbuskaite D, Tozzi M, Giannuzzo A i wsp. Proton Pump Inhibitors Inhibit Pancreatic Secretion: Role of Gastric and Non-Gastric H⁺/K⁺-ATPases. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6817-9.
- Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Effects of proton pump inhibitor on outcomes of patients with severe acute pancreatitis based on a national administrative database. *Pancreatol*. 2015;5:491-6.
- Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*. 1990;99:345-51.
- Huang JQ, Hunt RH. pH, healing rate and symptom relief in acid-related diseases. *Yale J Biol Med*. 1996;69:159-74.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118:9-31.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11:27-37.
- Prichard PJ, Jones DB, Yeomans ND, Mihaly GW, Smallwood RA. The effectiveness of ranitidine in reducing gastric acid-secretion decreases with continued therapy. *B J Clinl Pharmacol*. 1986;22:663-8.
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schuq BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;29:769-84.
- Wiciński M i wsp. Potential Mechanisms of Hematological Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Clozapine in Combination With Proton Pump Inhibitors. *J Psychiatr Pract*. 2017 Mar;23(2):114-20.
- Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel H. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication. *PLOS ONE*. 2016;11 (1):e0145504.
- Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2 (1):e000248.
- Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2011;60:624-530.
- Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:448-57.

26. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2010;29:87-99.
27. Kieboom BC, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:775-82.
28. Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M. Proton Pump Inhibitor Use and Magnesium Concentrations in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE.* 2015;10 (11):e0143656.
29. Ohnishi S, Ma N, Thanan R. DNA damage in inflammation-related carcinogenesis and cancer stem cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:387014.
30. Tselepis C, Morris CD, Wakelin D. Upregulation of the oncogene c-myc in Barrett's adenocarcinoma: induction of c-myc by acidified bile acid in vitro. *Gut.* 2003;52:174-80.
31. Miner PB. Review article: physiologic and clinical effects of proton pump inhibitors on non-acidic and acidic gastro-esophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:25-32.
32. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res.* 2005;589:47-65.
33. Guo YS, Townsend CM. Roles of gastrointestinal hormones in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:276-85.
34. Caplin M, Khan K, Grimes S. Effect of gastrin and anti-gastrin antibodies on proliferation of hepatocyte cell lines. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1356-66.
35. Abdalla SI, Lao-Sirieix P, Novelli MR. Gastrin-induced cyclooxygenase-2 expression in Barrett's carcinogenesis. *Clin Can Res.* 2004;10:4784-792.
36. Baldwin GS, Shulkes A. Gastrin as an autocrine growth factor in colorectal carcinoma: implications for therapy. *World J Gastroenterol.* 1998;4:461-3.
37. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørdal Ø, Mårvik R, Waldum H. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:644-9.
38. Bakke I, Qvigstad G, Brenna E, Sandvik AK, Waldum HL. Gastrin has a specific proliferative effect on the rat enterochromaffin-like cell, but not on the parietal cell: a study by elutriation centrifugation. *Acta Physiol Scand.* 2000;169:29-37.
39. Dawson R, Manson JM. Omeprazole in oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2000;356:1770-1.
40. Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer therapy of H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci.* 1998;43:253-7.
41. Jianu CS, Lange OJ, Viset T. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:64-7.
42. Qvigstad G, Falkmer S, Westre B, Waldum HL. Clinical and histopathological tumour progression in ECL cell carcinoids ("ECLomas"). *Apmis.* 1999;107:1085-92.
43. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:34-7.
44. Martin AD, Bailey DA, McKay HA, Whiting S. Bone mineral and calcium accretion during puberty. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:611-5.
45. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology.* 2010;139:1115-27.
46. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-81.
47. Keller J, Schinke T. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2013;24:2737-48.
48. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:21-5.
49. Poesen R, Meijers B, Evenepoel P. Adverse effects of proton pump inhibitors in chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:867-8.
50. Kucuk HF, Akyol H, Kaptanoglu L. Effect of proton pump inhibitors on hepatic regeneration. *Eur Surg Res.* 2006;38:322-8.
51. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175:784-91.
52. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S i wsp. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14:7490-501.
53. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10.
54. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:483-90.
55. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pylaris E, Barbatzas C, Pistiki A, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. *BMC Gastroenterol.* 2016;16.
56. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol.* 2015;21:6817-9.
57. Sundström A, Blomgren K, Alfredsson L, Wiholm BE. Acid-suppressing drugs and gastroesophageal refluxdisease as risk factors for acute pancreatitis – results from a Swedish Case-Control Study. *Pharmacoepidemiology Drug Saf.* 2006;15:141-9.

58. Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:558-61.
59. Das S, Ganguly A, Mondal S, Dey JK, Saha I. Oral pantoprazole-induced acute pancreatitis in an 11-year-old child. *Ther Drug Monit.* 2012;34:242-4.
60. Ocal S, Korkmaz M, Yıldırım AE, Altun R, Akbaş E, Selçuk H. Lansoprazole-induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:582-3.
61. Chang YS. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:348-53.
62. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Antacid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy.* 2011;66:469-77.