

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło: 26.02.2009 • Poprawiono: 05.03.2009 • Zaakceptowano: 06.03.2009

© Akademia Medycyny

Wskazania i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów pompy protonowej

Indications and safety of proton pump inhibitors

Antoni Stadnicki^{1,2}, Agnieszka Kowalska-Pawełek²

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Oddział Gastroenterologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5, im. św. Barbary w Sosnowcu



Streszczenie

W pracy omówiono wskazania do stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP), z uwzględnieniem stanów zagrożenia życia. Przedstawiono również możliwe działania niepożądane tych leków podczas długotrwałego stosowania. Opisano także mechanizmy działania i metabolizmu IPP, podkreślając znikomą możliwość interakcji pantoprazolu w porównaniu z innymi IPP. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 67-72.*

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, IPP, pantoprazol, metabolizm, hemostaza

Summary

In the article we present indications for using proton pump inhibitors (PPIs), especially in critical care patients. Possible adverse effects of PPI during long term treatment were also discussed. In addition we present mechanisms of PPIs action and metabolism, emphasizing clinical effect of pantoprazole in relation to other PPIs. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 67-72.*

Keywords: proton pump inhibitors, PPI, pantoprazole, metabolism, haemostasis

Inhibitory pompy protonowej (IPP) są obecnie lekami z wyboru w terapii chorób zależnych od kwasu solnego. W praktyce klinicznej są stosowane na Zachodzie od lat osiemdziesiątych, a w Polsce od lat dziewięćdziesiątych pochodne benzoimidazolowe - początkowo omeprazol, a następnie lanzoprazol i pantoprazol. Niedawno pojawiły się na rynku, rzadko w Polsce stosowane, esomeprazol i rabeprazol, a ostatnio syntetyzowany lek to tenatoprazol (pochodna imidazopirydynowa).

IPP znalazły zastosowanie na ogromną skalę w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, także w eradykacji *Helicobacter pylori* w skojarzeniu

z antybiotykami, oraz w grupie chorób, w których etiopatogenezie wydzielanie żołądkowe ma znaczącą rolę, jak refluks żołądkowo-przełykowy, refluksowe zapalenie przełyku [1], owrzodzenie żołądka i dwunastnicy po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych [2], zapobieganie owrzodzeniom podczas stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów zwiększonego ryzyka, wymagających ich stosowania (w tej liczbie chorych stosujących pochodne kwasu acetylosalicylowego), dyspepsja rzekomowrzodowa oraz - rzadko występujący - zespół Zollingiera-Ellisona [3].

Prawie 100 lat temu K. Schwarc przedstawił hipotezę

też, że kwas solny pełni zasadniczą rolę w patogenezie wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy. Od tego czasu utrwalał się pogląd, że jest głównym czynnikiem uszkodzającym śluzówkę żołądka. Chociaż odkrycie przez Marschalla i Warrena w 1983 roku *Helicobacter pylori* jako bakterii chorobotwórczej stanowiło przełom w badaniach patogenezy i leczenia wrzodu trawiennego, to kwas solny nadal jest uznanym czynnikiem patogennym. Odkrycie żołądkowej tzw. pompy protonowej, poznanie jej funkcji i mechanizmu hamowania przez specyficzne inhibitory okazało się wielkim osiągnięciem w leczeniu wszelkich chorób wywołanych działaniem kwasu solnego. IPP hamują aktywność pompy protonowej, ATP-azy wodorowo-potasowej (H⁺K⁺ ATP-aza), za pomocą której dochodzi do wymiany jonów K⁺ na H⁺ wydzielanych do kanalików śródkomórkowych komórek okładzinowych. W okresie międzytrawiennym ponad 90% pomp protonowych jest nieczynnych. Dopiero podanie pokarmu uwalnia gastrynę, histaminę i acetylocholinę, a pompy zostają uaktywnione przez białkowe kinazy komórki.

Podanie IPP prowadzi do zahamowania zarówno podstawowego, jak też stymulowanego wydzielania kwasu solnego żołądka. Leki te ulegają inaktywacji przez jony H⁺ i dlatego są stosowane doustnie w postaci kapsułek, po wchłonięciu z jelit łączą się z białkami osocza, a następnie - jako lipofilne - łączą się z błonami komórek, w tym okładzinowych. IPP, jako mające odczyn zasady (pH = 4), w kwaśnym środowisku komórki okładzinowej tworzą postać zjonizowaną zdolną do wiązania się z grupami SH cysteiny w określonym miejscu podjednostki alfa enzymu. Miejsca tworzenia wiązań dwusiarczkowych dotyczyć mogą różnych pozycji cysteiny w łańcuchu enzymatycznym pompy protonowej: cysteiny 813 i 892, a w przypadku pantoprazolu również w pozycji 822 zlokalizowanej głębiej w błonowej części enzymu [4]. W przestrzeni kanalikowej pH komórki okładzinowej wynosi ok. 1,0 wobec czego dochodzi do gwałtownej aktywacji IPP i wiązania leku z cysteiną łańcucha ATP-azy H⁺/K⁺. Blokowanie ATP-azy H⁺/K⁺ powoduje nieodwracalną inaktywację enzymu i w ten sposób wszystkie formy stymulacji wydzielania jonów wodorowych ulegają zahamowaniu aż do chwili zsyntetyzowania nowych białek nowej pompy protonowej. Czas hamowania jonów H⁺ zależy od rodzaju inhibitora. Wynosi on około 18 godzin dla lanzoprazolu, 24 godziny dla omeprazolu, a aż 47 godzin dla pantoprazolu. Maksymalny efekt hamujący adekwatnej dawki omeprazolu (20 mg)

lub lanzoprazolu (30 mg) na pH żołądka występuje po 3 dniach, a po 7 dniach wynosi ponad 90%.

Najsilniejszy efekt hamujący pH żołądka następuje po pantoprazolu, a aktywność wydzielnicza komórek okładzinowych powraca po 2-5 dniach od odstawienia leku [5]. Około 4-krotnie mniejsze dawki IPP hamują wydzielanie kwasu solnego, gdy jest ono pobudzone pokarmem, czyli gdy jest więcej czynnych pomp protonowych.

Wzrost pH w żołądku powyżej 6,0 powoduje zwiększenie wydzielania gastryny przez komórki G, a po ok. 14 dniach leczenia IPP dochodzi do 2-4-krotnego wzrostu stężenia gastryny w surowicy. U 2-6% pacjentów przewlekłe stosujących IPP dochodzi do znamienego wzrostu stężenia gastryny w surowicy, powyżej 400 pg/ml [6]. Gastryna jest hormonem troficznym dla śluzówki traktu pokarmowego, przyspieszającym zarówno regenerację, jak też proliferację - poprzez wzrost syntezy DNA oraz RNA i białek strukturalnych, głównie komórek nabłonka. Jednak dotychczas, zarówno po wieloletnim leczeniu IPP, jak też po zabiegu wagotomii, nie obserwuje się zwiększonego ryzyka wystąpienia raka żołądka [6]. Co więcej, zdaniem niektórych autorów, eradykacja *Helicobacter pylori* u pacjentów długotrwale leczonych IPP może stanowić dodatkowy czynnik chroniący przed rakiem żołądka [7]. Wykazano, że hypergastrynemia jest często obserwowana u chorych z rakiem jelita grubego, jednak dotąd nie zaobserwowano, by długotrwałe leczenie IPP niosło z sobą wzrost zagrożenia rakiem jelita grubego [8]. Z kolei badania na zwierzętach doświadczalnych wykazywały zwiększoną częstość występowania rakowiaków żołądka w wyniku stymulacji gastryną komórek ECL (*enterochromafin-like cells*). Natomiast w obserwacjach klinicznych u ludzi wykazano wyłącznie cechy hiperplazji komórek ECL, bez innych zmian o charakterze nowotworowym. Teoretycznie kwaśne środowisko żołądka powinno sprzyjać trawieniu i wchłanianiu jelitowemu składników pokarmowych i pierwiastków śladowych, jednak wyniki badań nie wskazują, by - nawet długotrwałe - zahamowanie wydzielania żołądka upośledzało wchłanianie, w tym żelaza i pierwiastków śladowych [9]. Z kolei niektóre wyniki badań u chorych z zespołem Zollingiera-Ellisona wskazują, że supresja wydzielania kwasu solnego, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii IPP, może prowadzić do obniżenia wchłaniania witaminy B₁₂, z koniecznością jej suplementacji [10]. Ponadto hamowanie pompy protonowej na poziomie

osteoblastów przy podawaniu IPP, może być jednym z czynników osteoporozy [11]. IPP stosowane w postaci tabletek są powleczone warstwą zabezpieczającą przed działaniem soku żołądka. W dwunastnicy ochronna warstwa leku rozpuszcza się i lek jest wchłaniany do krwi. Jakakolwiek przyczyna opóźniająca prawidłowy transport przez żołądek leku IPP, do których należą: zaburzenia opróżniania żołądka, zwężenie odźwiernika, opóźnione opróżnianie żołądka w cukrzycy, powoduje zmniejszenie absorpcji, a tym samym dostępności biologicznej IPP. U chorych po resekcji żołądka metodą Billrotha absorpcja i dostępność IPP może też być zmniejszona za względu na znaczny refluks żółciowy [12].

Następstwem supresji wydzielania kwasu solnego w żołądku mogą być zaburzenia prawidłowej flory bakteryjnej jelit, co może prowadzić do zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych.

Niedawne doniesienia wskazują na związek pomiędzy terapią lekami zmniejszającymi wydzielanie żołądkowe, przede wszystkim IPP, a częstością zachorowań na infekcje jelitowe spowodowane przez *Salmonella* czy *Campylobacter* [13]. Inne doniesienia dokumentują również zwiększone prawdopodobieństwo obecności *Clostridium difficile* u chorych leczonych IPP [14]. Stąd u pacjentów z tendencją do biegunki, przewlekłe stosujących IPP, należy wykonywać badania stolca na obecność toksyn *Clostridium difficile*. Z tego względu należy też raczej unikać podawania IPP u chorych na nieswoiste zapalenia jelit. Dodatkowo bowiem należy pamiętać, że nieswoiste zapalenie jelit jest niezależnym czynnikiem sprzyjającym infekcji *Clostridium difficile* [15]. Niedawne doniesienia wskazują na zależność pomiędzy stosowaniem IPP a zwiększonym ryzykiem zapalenia płuc podczas hospitalizacji. Związek leczenia IPP ze zwiększonym zachorowaniem na zapalenie płuc dokumentują również opublikowane w 2004 roku wyniki badań, obejmujących ok. 400 tys. pacjentów [16]. Autorzy wskazują na zwiększone ryzyko zapalenia płuc podczas stosowania IPP u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u osób ze współistniejącą astmą.

Wszystkie IPP podaje się w postaci doustnej, zaś pantoprazol (Controloc) oraz pochodna omeprazolu (Helicid) są szeroko dostępne w Polsce do podawania doustnego. Ponieważ posiłek aktywuje „prolek”, u chorych nieprzyjmujących posiłku IPP najlepiej podać w postaci ciągłego wlewu, co utrzymuje stężenie leku na stałym poziomie. Dzięki odkryciu *Helicobacter*

pylori i skutecznej jego eradykacji zmieniła się historia naturalna choroby wrzodowej. Jednak, wobec coraz szerszego stosowania NLPZ uszkadzających żołądek i dwunastnicę, ryzyko występowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (gopp) pozostaje podobne. Pomimo wysokiej skuteczności metod endoskopowych (ponad 90%) tamowania krwawienia z niszy wrzodowej, nawrót po skutecznej hemostazie, w ciągu 72 godzin, może nastąpić aż w 10-20% przypadków, a 8% takich chorych jest kierowanych do leczenia chirurgicznego; ryzyko zgonu sięga 5-7%. W przypadku krwawienia aktywnego konieczność leczenia operacyjnego wynosi 15%, a 9% chorych umiera, czyli przedstawione wskaźniki niepowodzeń są niewiele lepsze niż przed 25 laty [17]. Jedną z obecnych przyczyn tych niepowodzeń jest starzenie się społeczeństwa i znaczniejsza częstość krwawienia u ludzi starszych, obciążonych licznymi chorobami. Do grupy wysokiego ryzyka krwawienia z gopp należą chorzy przebywający na OIOM (szczególnie powyżej 7 dni), w przypadku obecności wstrząsu lub sepsy, szczególnie z towarzyszącą niewydolnością wątroby lub nerek [18]. Ponadto pacjenci z oparzeniami lub po urazie wielonarządowym są narażeni na stres (ang. *stress related mucosal damage* - SRMD). W przypadku wstrząsu ważne jest wtedy podanie leku przeciwbólowego obok hamującego wydzielanie żołądka. Wśród czynników ryzyka krwawienia należy wymienić chorych z chorobą wrzodową lub stosujących NLPZ, wentylację mechaniczną trwającą ponad 48 godzin, trombocytopenię poniżej 50 tys./ml, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych, wysokie dawki sterydów – powyżej 250 mg hydrokortyzonu/dz. [19]. IPP powinien być podany, jak tylko zostanie ustalone rozpoznanie krwawiącego wrzodu lub nadżerkowego zapalenia żołądka. W krwawieniach z gopp pantoprazol lub omeprazol podaje się drogą dożylną w dawce nasycającej 80 mg, a przez następne 72 godziny - wlew kroplowy 8 mg/godzinę. W krwawieniu nieaktywnym dawkę można zmniejszyć do 2/dzień/40 mg [20]. Skuteczna hemostaza miejsca krwawienia gopp zależy również od pH panującego w środowisku. Wyniki badań w układach *in vitro*, prowadzonych przed ok. 30 laty przez Greena i wsp. [9], wykazały, że istotnym czynnikiem od którego zależą adhezja i agregacja płytek oraz reakcje enzymatyczne kaskady krzepnięcia krwi jest pH środowiska. Mechanizm korzystnego działania na układ hemostazy leków blokujących receptory H₂, tj. cymetydyny i ranitydyny, (stosowanych w latach 80-tych w leczeniu

i profilaktyce krwawień z gopp [21]) był przedmiotem naszych badań [22]. Wykazaliśmy, że zarówno cymetydyna, jak też ranitydyna mają zdolność hamowania *in vitro* fibrynolizy, co jednak zachodzi w dawce znacznie przekraczającej terapeutyczne stężenie leku we krwi, a możliwa zmiana struktury skrzepu (przy dużym stężeniu leku *in vitro*), jest dla tych leków niespecyficzna [23]. Stąd w przypadku krwawień z gopp prawidłowa kaskada krzepnięcia krwi zależy najpewniej przede wszystkim od pH środowiska. Przy obniżonym pH reakcje krzepnięcia są upośledzone, szczególnie przy pH poniżej 4. Podawanie IPP (w znacznie większym stopniu niż leków blokujących receptory H₂), sprzyja również prawidłowej hemostazie miejscowej i stabilizacji skrzepu [24]. Dla prawidłowego krzepnięcia krwi i zahamowania lizy utworzonego skrzepu wskazane jest utrzymanie pH soku żołądkowego powyżej 6 [25]. IPP powinny być również stosowane w profilaktyce zachyłstowego zapalenia płuc przed znieczuleniem ogólnym, u pacjentów z istniejącym ryzykiem aspiracji kwaśnej treści żołądkowej.

Wymienione IPP, tj. pochodne pantoprazolu, omeprazolu lub lanzoprazolu, charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu choroby wrzodowej i innych chorób zależnych od kwaśnego środowiska żołądka. Leki nie są jednak zupełnie pozbawione działań ubocznych; niezależnie od rodzaju IPP mogą występować: bóle głowy, objawy dyspeptyczne – dyskomfort w jamie brzusznej i nudności, zaparcia lub biegunka. Rzadko występują skórne odczyny uczuleniowe (wysypka i świąd), suchość w jamie ustnej, objawy stawowe. Bardzo rzadko może wystąpić nadmierna senność, splątanie, powiększenie gruczołów piersiowych u mężczyzn, małopłytkowość, leukopenia, uszkodzenie wątroby (wzrost aminotranferaz), reakcje anafilaktyczne (reakcje skórne w zespole Steven-Johnsona) lub wstrząs anafilaktyczny, śródmiąższowe zapalenie nerek, depresja. Ryzyko interakcji IPP z innymi lekami zachodzi poprzez hamowanie aktywności wątrobowych enzymów z grupy cytochromu P 450 oraz izoenzymów 2C19 i CYP3A4, a stosowane IPP (pantoprazol, omeprazol i lanzoprazol) różnią się pod tym względem. Omeprazol wchłania się w jelicie cienkim w ciągu 3-6 godzin. Okres półtrwania wynosi ok., 1 godz. Przemiana omeprazolu do nieczynnych związków zachodzi w wątrobie, wydalane są głównie z moczem - w 80%, a w 20% - z żółcią. Omeprazol metabolizowany jest przez układ cytochromu P- 450 2C19, wobec czego wydłuża czas eliminacji leków, takich jak:

przeciwwkrzepliwe - warfaryna, nasercowe – nifedypina, immunosupresyjne - cyklosporyna, leki uspokajające – diazepam (Relanium), przeciwpadaczkowe - fenytoina, przeciwzapalne – diklofenak. Również antybiotyki, jak klarytromycyna i erytromycyna, zwiększają stężenie omeprazolu w osoczu. Omeprazol nie wpływa jednak na przemianę teofiliny, lidokainy czy chinidyny. Lanzoprazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając średnie stężenie we krwi po 1,7 godz., a okres półtrwania wynosi około 1,5 godziny. Jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę, a nieczynne związki wydalane są przede wszystkim z kałem w 2/3, a z moczem - 1/3. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z lekami metabolizowanymi przez układ cytochromu P-450. Jednak jednoczesne stosowanie lanzoprazolu z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi lub teofiliną, spowalnia ich wydalanie. Ponadto leki zobojętniające kwas solny oraz sukralfat mogą zmniejszać biodostępność lanzoprazolu. Z kolei pantoprazol wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 2-2,5 godzinach. Jest metabolizowany w wątrobie, a wydalana jest głównie z moczem. Pantoprazol jedynie w minimalnym stopniu wpływa na układ enzymatyczny cytochromu P450, a ponieważ tą drogą są eliminowane z ustroju liczne leki, pantoprazol wykazuje - w porównaniu z innymi przedstawicielami grupy - znacznie mniej niekorzystnych interakcji [26]. Dzięki temu w małym stopniu ujawnia się również jego potencjalnie niekorzystny wpływ na wątrobę, a dawki pantoprazolu trzeba redukować jedynie przy zaawansowanej niewydolności wątroby. Pantoprazol może jedynie zmniejszać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH żołądka (jak ketokonazol), oraz witaminy B₁₂. Pantoprazol zasługuje na wyróżnienie dodatkowo ze względu na stabilną formę chemiczną. Jako prolek jest on aktywowany w węższym zakresie niskiego pH, w porównaniu do innych leków z grupy IPP (pH < 3). Cecha ta eliminuje możliwość wewnątrzlizosomalnej aktywacji leku (przy pH ok. 5), w innych komórkach poza komórkami okładzinowymi żołądka i stanowi o selektywności pantoprazolu. U pacjentów z kwasicyą metaboliczną istnieje bowiem, nie tylko teoretyczna, możliwość hamowania w innych komórkach (poza okładzinowymi) pomp jonowych przez aktywne formy IPP [27]. Pantoprazol pozwala uniknąć tego potencjalnego niebezpieczeństwa [19]. Dzięki temu mechanizmowi jest to również lek "bezpieczny dla nerek". Nawet w sytuacji ich niewydolności, łącznie

z koniecznością dializoterapii, redukcja dawek pantoprazolu nie jest potrzebna.

Zaletą pantoprazolu, w porównaniu z innymi IPP, jest również linearność dawki [28].

U pacjentów w wieku podeszłym, zwłaszcza stosujących wiele leków, pantoprazol wydaje się lekiem bezpieczniejszym w porównaniu z omeprazolem i lanzoprazolem, wobec mniejszego prawdopodobieństwa interakcji. Badania kliniczne nie wskazują na zróżnicowany efekt poszczególnych PPI w zapobieganiu krwawieniom z gopp. Jednak dokonując wyboru leku należy pamiętać o chorobach współistniejących.

Biorąc pod uwagę różne efekty działania IPP

należy również brać pod uwagę możliwe różnice ilościowe „pomp protonowych”, zależne od zmienności osobniczej, ale też pochodzenia etnicznego [29].

Adres do korespondencji:

Antoni Stadnicki

Katedra Podstawowych Nauk Biomedycznych

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Kasztanowa 3

41-200 Sosnowiec

E-mail: astadnic@wp.pl

Tel.: + 48 323682603

Piśmiennictwo

- Zerbib F, Duriez A, Roman S i wsp. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008; 57: 156-60.
- Stadnicki A, Frycz-Naglak D. Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne a powikłania jelitowe. *Wiadomości Lekarskie* 2007; 60(5-6): 286-90.
- Yacyshyn BR, Thomson AB. The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion* 2002; 66: 67-78.
- Sachs G, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. *Drugs of Today* 2004; 40(suppl A): 9-14.
- Hawden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 38-49.
- Laine L, Ahnen D, Mc Clain C i wsp. Review article: potential gastrointestinal effects of long - term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
- Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217-21.
- Watson SA, Morris TM, McWilliams DF, Harris J, Evans S, Smith A, Clarke PA. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence. *Br J Cancer* 2002; 87: 567-73.
- Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE i wsp. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation: a possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal to hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43.
- Ruscini JM, Page RL, Valuck RJ. Vitamin B12 deficiency associated with histamine2-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 812-6.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S i wsp. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
- Pisegna JR. Gastric Peptic Ulcer. Advanced therapy in gastroenterology and liver disease. B.C. Decker Inc.; 2005: 155-162.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007 Sep; 102(9): 2047-56.
- Leffler D, Cloud JW, Kelly CP. Gastric acid-suppressive agents and risk of Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 295: 2599-600.
- Campieri M, Bertinelli E, Gionchetti P, Belluzzi A, Tampieri M, Brignola C, Miglioli M, Barbara L. Requirements for the use of intestinal action antibiotics in the treatment of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 2-3.
- Laheij R, Sturkenboom M, Hassie R-J i wsp. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. *JAMA* 2004; 292: 195-6.
- Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA i wsp. Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/4 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494-9.
- Brett R. Science review. The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 2005; 9: 45-50.
- Beil W, Sewing KF, Kromer W. Basic aspect of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions. *Drug of Today* 1999; 35: 753-64.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51 (Suppl IV): iv1-iv6.
- Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK i wsp. Metaanalysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1137-42.

22. Stadnicki A. Ranitidine and Haemostasis in Man. *Hepato-gastroenterol* 1984; 31: 230-2.
23. Stadnicki A, Kacperek T. The effect of Histamine (H₂) Receptor Antagonists on the fibrinolytic Activity in Vitro. *Thrombosis and Haemostasis* 1985.
24. Wallner G, Ciechański A, Wesolowski M i wsp. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding with intravenous omeprazole or ranitidine. *Eur J Clin Res* 1996; 8: 235-43.
25. Vreeburg EM, Levi M, Rauws EA i wsp. Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 639-46.
26. Steijnmans VW i wsp. Lack of pantoprazole drug interactions in man: An updated review *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 134: 531-50.
27. Kromer W. The relationship between pH - selectivity, chirality and efficacy of gastric proton pump inhibitors. *Curret Topics in Pharmacology* 2000; 5: 45-69.
28. Bliesath H, Huber R, Hartmann M i wsp. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺/K⁽⁺⁾ ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(suppl 1): S18-24.
29. Javid G, Masoodi I, Zargar SA i wsp. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic. *Am J Med* 2001; 123: A625.