

## Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) u kobiet w ciąży

### *Safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnant women*

Damian Szklanny, Agata Nowak, Oliwia Wilmańska, Konrad Lewandowski

Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej (IPP) są obecnie bardzo powszechnie stosowane w leczeniu chorób układu pokarmowego takich jak choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy oraz choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD). Jedną z grup szczególnego ryzyka wystąpienia GERD są kobiety ciężarne. Leczenie GERD u kobiet ciężarnych powinno zacząć się od zmiany stylu życia oraz diety, a dopiero w razie braku efektów powinno stosować się środki farmakologiczne takie jak leki zobojętniające, antagoniści receptorów H<sub>2</sub> czy w ostateczności IPP. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania IPP w ciąży są w dalszym ciągu ograniczone. Z tego powodu przed rozpoczęciem terapii należy zastanowić się, czy korzyść terapeutyczna dla pacjentki przewyższa ryzyko dla płodu. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania IPP znane ryzyko dla płodu jest niskie. Niniejszy artykuł przedstawia przegląd literatury dotyczący bezpieczeństwa stosowania IPP w ciąży i przybliża schemat postępowania w przypadku choroby refluksowej przełyku. (*Farm Współ* 2023; 16: 184-192) doi: 10.53139/FW.20231620

*Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, ciąża, bezpieczeństwo terapii*

#### Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used to treat gastrointestinal conditions such as gastric and duodenal ulcers and gastroesophageal reflux disease (GERD). One group at particular risk of GERD are pregnant women. The treatment of GERD in pregnant women should start with lifestyle and dietary changes, and only if the results are ineffective should pharmacological agents such as antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, or, as a last resort, PPIs be used. Data on the safety of PPIs use in pregnancy are still limited. For this reason, before initiating therapy, consideration should be given to whether the therapeutic benefit to the patient outweighs the risk to the foetus. If there is a need to use PPIs, the known risk to the foetus is low. This article reviews the literature on the safety of PPI use in pregnancy and provides an overview of the management regimen for gastroesophageal reflux disease. (*Farm Współ* 2023; 16: 184-192) doi: 10.53139/FW.20231620

*Keywords: proton pump inhibitors, pregnancy, safety of therapy*

#### Wstęp

Bezpieczeństwo farmakoterapii w trakcie ciąży jest niezwykle istotnym zagadnieniem, które wymaga szczególnej uwagi. Inhibitory pompy protonowej (IPP) są szeroko stosowane w leczeniu chorób układu pokarmowego, takich jak, choroba wrzodowa żołądka czy refluks żołądkowo-przełykowy. IPP działają poprzez hamowanie wydzielania kwasu solnego przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka. Dzięki temu skutecznie łagodzą objawy zgagi i wspomagają gojenie się wrzodów trawiennych żołądka. Choć IPP są uważane

za stosunkowo bezpieczne leki, to ich wpływ na rozwijający się płód i przebieg ciąży wymaga dalszych badań.

Dotychczasowe dane dotyczące stosowania IPP w trakcie ciąży są ograniczone i często oparte na obserwacjach klinicznych. Brak jest odpowiednio przeprowadzonych badań randomizowanych, kontrolowanych *placebo*, które dostarczyłyby jednoznacznych odpowiedzi na pytanie o bezpieczeństwo tych leków u kobiet w ciąży. Z tego powodu decyzja o zastosowaniu IPP musi być starannie rozważona i oparta na korzyściach oraz potencjalnym ryzyku dla pacjentki.

W niniejszym artykule dokonano przeglądu różnych źródeł opisujących bezpieczeństwo stosowania IPP u kobiet w ciąży. Przedstawiono również zalecenia leczenia choroby refluksowej przełyku, a także wytyczne dotyczące stosowania IPP w trakcie ciąży, oparte na aktualnej wiedzy medycznej.

## Epidemiologia choroby refluksowej przełyku

Choroba refluksowa przełyku jest obecnie szeroko rozpowszechniona na całym świecie z wyraźną tendencją wzrostową w wielu rozwijających się krajach. Szacunki dotyczące jej występowania wykazują dużą zmienność geograficzną, tylko we wschodniej Azji występowanie utrzymuje się poniżej 10% [1]. Częstość GERD szacuje się na 8,8-25,9% w Europie; 18,1-27,8% w Ameryce Północnej; 8,7-33,1% na Środkowym Wschodzie; 11,6% w Australii i 23% w Południowej Afryce [2]. W Polsce na grupie 850 badanych osób objawy dotyczyły 36% [3].

Czynnikami ryzyka wystąpienia GERD są przede wszystkim: wiek >50 lat, palenie, otyłość czy zażywanie NLPZ [4]. Badanie francuskiej populacji wykazało, że stosowanie NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia objawów GERD o około 60%. W USA względne ryzyko u osób stosujących NLPZ w porównaniu z osobami niestosującymi wyniosło 2,11 [5]. GERD może dotyczyć nawet 80-85% kobiet w ciąży. Zazwyczaj objawia się na końcu pierwszego lub początku drugiego trymestru i może nasilać się w kolejnych miesiącach. Możliwości leczenia są ograniczone ze względu na potencjalne działanie teratogenne powszechnie stosowanych leków [6, 7].

Objawy, które najczęściej pojawiają się przy GERD możemy podzielić na przełykowe (zgaga, regurgitacja) oraz pozaprzełykowe (ból w klatce piersiowej, suchy kaszel, świszczący oddech, chrypka) [8]. Jednak może wystąpić wiele innych objawów takich jak nudności, wzdęcia, dysfagia, uderzenia gorąca, zaburzenia snu [2].

## Patofizjologia

Patofizjologia refluksu w ciąży jest złożona. W jego powstawaniu sugeruje się zarówno czynniki hormonalne, jak i mechaniczne. Jednym z możliwych mechanizmów tego wieloczynnikowego procesu jest spadek ciśnienia w dolnym zwieraczu przełyku (ang. *lower esophageal sphincter*, LES) w trakcie ciąży. Podczas gdy podstawowe ciśnienie LES może nie ulec zmianie, jego normalne odpowiedzi adaptacyjne

na czynniki stymulujące (tj. czynniki hormonalne i farmakologiczne, takie jak pentagastryna, chlorek edrofonium, metacholina lub posiłek białkowy) ulegają zmniejszeniu podczas ciąży. Rozpoczyna się to w pierwszym trymestrze, a wraz z postępem ciąży ciśnienie LES stopniowo spada do 33-50% wartości wyjściowych, z punktem kulminacyjnym odnotowanym w 36 tygodniu. Za przyczynę refluksu uważa się łączne działanie krążących estrogenów i progesteronu. Zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi, LES rozluźnia się, gdy wzrasta poziom progesteronu. Jednak to estrogen jest najważniejszym hormonem, który rozpoczyna ten proces. W czasie porodu i w okresie poporodowym ciśnienie w LES wzrasta do wartości sprzed ciąży, ponieważ poziom hormonów drastycznie się obniża [7].

W patofizjologii refluksu w ciąży sugeruje się także inne procesy. Wielu badaczy postawiło hipotezę, że wzrost ciśnienia w jamie brzusznej spowodowany przez powiększającą się macicę może przyczyniać się do objawów choroby refluksowej przełyku. Jednak kolejne badania nie znalazły wystarczających dowodów na poparcie tej hipotezy. Ponadto ponieważ GERD jest zwykle zgłaszana we wczesnym okresie ciąży, jest mniej prawdopodobne, że zwiększone ciśnienie w jamie brzusznej odgrywa główną rolę [9].

## Mechanizm działania IPP

IPP hamują wydzielanie soku żołądkowego poprzez nieodwracalne hamowanie  $H^+/K^+$ -ATPazy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. IPP są słabymi zasadami oraz pro-lekami, które dopiero w skrajnie kwaśnym środowisku komórek okładzinowych ulegają aktywacji. Po aktywacji protonowej wiążą się one z jedną lub kilkoma resztami cysteinowymi pomp protonowych  $H^+/K^+$ -ATPazy, czyniąc je niefunkcjonalnymi. Funkcję pompy można przywrócić poprzez syntezę nowych pomp, co potwierdza trwale hamowanie wydzielania kwasu pomimo krótkiego biologicznego okresu półtrwania IPP (około 90 minut) [10].

## Wskazania do stosowania

IPP to w ostatnich latach jedne z najczęściej przepisywanych leków na świecie. Głównymi zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania tej grupy są: leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD), oraz refluksowe zapalenie przełyku, choroba wrzodowa żołądka, zakażenia *Helicobacter pylori*, stosowanie

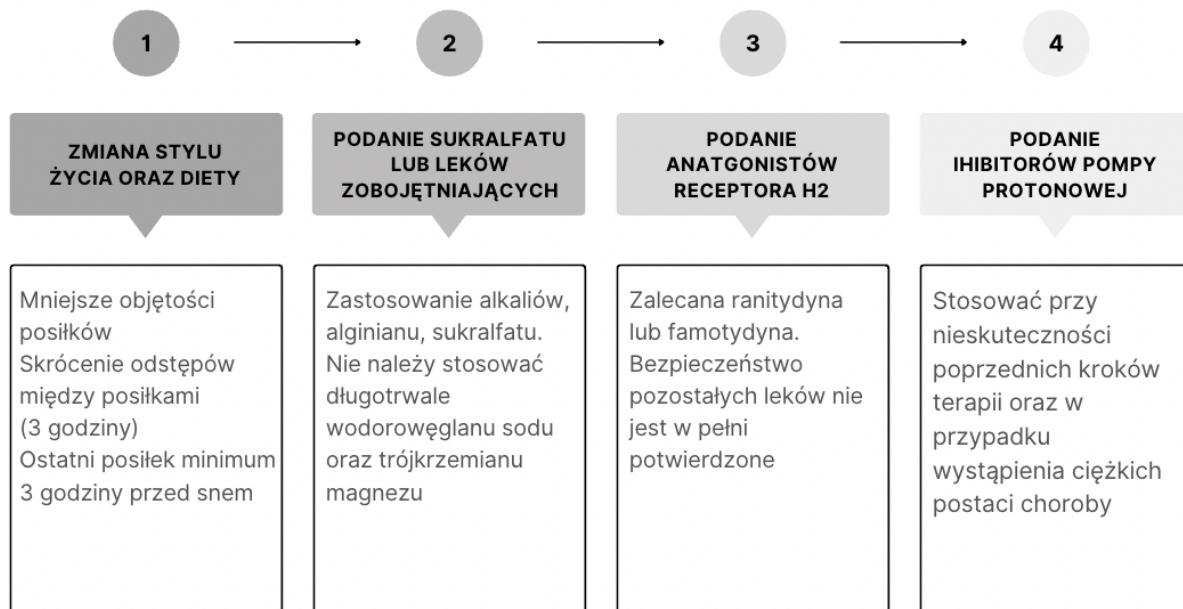
niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także u pacjentów z grupy ryzyka, tj. osób powyżej 65 roku życia z chorobą wrzodową w wywiadzie, lub z jednoczesnym stosowaniem leków przeciwplatek, antykoagulantów lub kortykosteroidów. IPP znalazły również zastosowanie u pacjentów onkologicznych jako profilaktyka skutków chemioterapii i radioterapii [11].

### Sposób podania

IPP należą do grupy leków, które w znacznym stopniu zmieniają skład mikrobiomu przewodu pokarmowego, w szczególności dolnego odcinka. Długotrwałe przyjmowanie stanowi niezależny czynnik rozwoju raka żołądka i przełyku, niemal 2,5-krotny wzrost zachorowalności [12]. Ponadto istnieją doniesienia o korelacji pomiędzy przyjmowaniem IPP, a większym prawdopodobieństwem występowania alergii pokar-

mowych [13]. Podczas krótkotrwałej terapii zazwyczaj są dobrze tolerowane, posiadają wysoki margines bezpieczeństwa. Optymalny czas trwania terapii nie został ustalony. Dlatego okres stosowania powinien być dobrany indywidualnie do potrzeb pacjenta [14]. IPP powinny być przyjmowane 30-60 minut przed posiłkiem z uwagi na czas niezbędny do wytworzenia metabolitu – sulfenamidu, poprzedzając uaktywnienie pomp protonowych przez posiłek. Taki schemat przyjmowania zapewnia skuteczniejsze hamowanie wydzielania kwasu [15]. Leczenie choroby refluksowej przełyku u kobiet w ciąży powinno przebiegać według ściśle określonego schematu, rozpoczynając terapię od zmiany stylu życia pacjenta. Leczenie powinno obejmować także odpowiednią dietę tj. unikanie posiłków bogatotłuszczowych, kwaśnych i słodkich, soków cytrusowych, napojów gazowanych, ostrych przypraw oraz używek [8] (rycina 1).

## Schemat postępowania w przypadku choroby refluksowej przełyku



Rycina 1. Schemat postępowania w przypadku choroby refluksowej przełyku [16-18]  
Figure 1. Diagram of treatment for gastroesophageal reflux disease [16-18]

## Odstawianie IPP

Odstawienie IPP bywa problematyczne, u wielu pacjentów nagłe zaprzestanie terapii ciąglej może skutkować objawami z odbicia. Spowodowane jest to fizjologicznymi zmianami. Podwyższone podczas terapii pH soku żołądkowego, stymuluje wydzielanie gastryny, czego wynikiem jest przerost komórek enterochromafinopodobnych. Odstawienie IPP skutkuje zwiększoną zdolnością do wydzielania kwasu solnego.

W związku z tym zaproponowano kilka strategii, które pozwolą uniknąć nawrotu choroby. Pierwszą z nich jest stopniowe zmniejszenie dawki przed ostatecznym odstawieniem leku. Jeśli objawy nie powróciły przez okres dwóch tygodni, IPP wyłącza się na czas nieokreślony. Jednak, gdy objawy z odbicia wystąpią, pacjentom podaje się duże dawki antagonistów receptora H<sub>2</sub>, wraz z prokinetykami lub bez nich. W procesie ograniczenia terapii istotne są również

wskazania terapeutyczne. Wykazano, iż pacjenci stosujący IPP z innych wskazań niż GERD skuteczniej mogą je odstawić. Kolejną strategią jest tzw. "IPP na żądanie", która polega na wznowieniu terapii tylko w przypadku wystąpienia nieprzyjemnych objawów, oraz przerywania tuż po ich ustąpieniu. Konceptja ta wydaje się korzystna ze względów finansowych, a także z mniejszej liczby działań niepożądanych. Alternatywną metodą, którą warto rozważyć, jest włączenie do terapii innego leku. Przykładowo alginian tworzy barierę ochronną, ograniczając w ten sposób refluks i neutralizując kieszonki kwasowe u osób z przepukliną przełyku. Zalecane jest również wykonanie ambulatoryjnego badania pH, w celu odróżnienia GERD od innych jednostek chorobowych, takich jak nadwrażliwość czy czynnościowy refluks [11].

## Działania niepożądane

Tabela I. Działania niepożądane IPP [19,20]

Table I. Adverse effects of PPIs [19,20]

Infekcje spowodowane hipochlorhydrią	Upośledzone wchłanianie składników odżywczych	Hipergastrynemia indukowana przez IPP	Inny
Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>	Pęknięcie kości	Przerost/metaplazja żołądka	Choroba nerek i ostra niewydolność nerek
Infekcje jelitowe	Niedobór witaminy B12	Nadmierne wydzielanie kwasu z odbicia	Demencja
Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej	Hipomagnezemia		
Choroby wątroby	Niedobór żelaza		
Pozaszpitalne zapalenie płuc			

## Farmakokinetyka

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wybranych IPP [22]

Table II. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of selected PPIs [22]

	Omeprazol	Lanzoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Wiązanie z białkami (%)	96	97–99	98	95–98	97
AUC (μmol·h/l)	1,04–2,23	6,52–8,96	5,22–14,90	4,37–4,79	3,88–4,32
t <sub>1/2</sub> (h)	0,50–1,00	1,96–4,21	0,55–2,17	1,76–2,40	0,83–1,20
T <sub>max</sub> (h)	0,50–3,50	1,49–3,28	1,10–3,10	2,0–5,00	1,00–3,50
Biodostępność (%)	30–40	91	77	52	64–90
Wydalanie z moczem (%)	77	14–23	71–80	90	80
Metabolizm przez CYP450	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4
Średnie pH (24h)	3,54	3,56	3,33	3,70	4,04

## Interakcje

Potencjalne interakcje IPP opierają się na dwóch głównych mechanizmach. Pierwszym jest zmiana żołądkowego pH, co może wpływać na rozpuszczalność innych substancji leczniczych lub pośrednio na biodostępność poprzez, zmianę kinetyki pro-leków. IPP mogą działać różnorodnie w zależności od właściwości leku. Przykładowo dla pojedynczej dawki atazanawiru (400 mg) całkowita ekspozycja zmniejszyła się o 90% przy podaniu z lanzoprazolem (60 mg). Przyczyniać może się do tego zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru przy większych wartościach pH. Natomiast dla raltegraviru (400 mg) całkowita ekspozycja wzrosła 3-krotnie przy stosowaniu wraz z omeprazolem (20 mg). Kolejny mechanizm interakcji występuje na poziomie enzymów cytochromu P450 (CYP), głównie CYP2C19. W tym przypadku występuje jednak znaczne zróżnicowanie w grupie IPP. Lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol wydają się być związane z mniejszą liczbą interakcji lekowych niż omeprazol i ezomeprazol, co wynika z ich zmniejszonego powinowactwa do izoenzymów CYP lub alternatywnych procesów eliminacji [21].

## IPP w ciąży - informacje dotyczące bezpieczeństwa

### Omeprazol

Według charakterystyki produktu leczniczego nie ma przeciwwskazań do stosowania omeprazolu w czasie ciąży. Lek przenika do mleka matki, jednak przyjmowany w dawkach terapeutycznych nie wykazuje niekorzystnych działań na dziecko [19].

### Lanzoprazol

W związku z brakiem danych klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży stosowanie lanzoprazolu nie jest zalecane. Testy na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego działania na rozwój płodu, poród czy rozwój urodzonego dziecka. Nie stwierdzono również czy lek przenika do mleka matki, jednak w badaniach na zwierzętach to zjawisko zaobserwowano. Decyzja o kontynuowaniu terapii w czasie laktacji powinna być indywidualna, po uwzględnieniu korzyści zarówno dla matki jak i dziecka [23].

### Pantoprazol

Nie ma dokładnych danych klinicznych o bezpieczeństwie stosowania pantoprazolu w okresie

ciąży. Jednak w badaniach na zwierzętach wykazano nieznaczny toksycyzm leku na płód (w dawkach powyżej 5 mg/kg). W czasie laktacji powinno rozważyć się konieczność przyjmowania leku, a terapię kontynuować tylko, gdy korzyści przewyższają ryzyko stosowania [24].

### Rabeprazol

Lek jest przeciwwskazany w ciąży, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na płód, w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową. W związku z brakiem badań klinicznych nad przenikaniem leku do mleka matki stosowanie rabeprazolu w okresie laktacji jest zabronione. Zjawisko to zauważono w badaniach na zwierzętach [25].

### Esomeprazol

Nie ma dokładnych badań klinicznych na temat bezpieczeństwa stosowania esomeprazolu w czasie ciąży, dane z badań epidemiologicznych nie wskazują na szkodliwość wobec płodu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój płodu, przebieg ciąży, poród czy rozwój dziecka. W przypadku laktacji nie przeprowadzono badań na temat przenikania leku do mleka matki, w związku z czym terapia nie jest zalecana w tym okresie [26].

Bezpieczeństwo leków w okresie ciąży określone jest symbolem, zarówno wg klasyfikacji australijskiej (tabela III-IV), jak i historycznej już klasyfikacji FDA (tabela V-VI). Opis bezpieczeństwa IPP wg Briggs'a przedstawiono w tabeli VII.

Dane dotyczące stosowania IPP u kobiet w ciąży są ograniczone. Najbardziej przebadanym lekiem z tej grupy jest omeprazol. Jedynie omeprazol ma potwierdzoną zdolność do przenikania przez łożysko. Przypuszcza się, że pozostałe IPP również posiadają tę zdolność. Przemawia za tym podobieństwo tych substancji do omeprazolu pod względem masy cząsteczkowej i/lub strukturalnym. Jeśli konieczne jest zastosowanie IPP, najbezpieczniejszym sposobem postępowania byłoby zastosowanie omeprazolu, lanzoprazolu lub pantoprazolu, dla których istnieją doniesienia o zastosowaniu u kobiet w ciąży. Badanie wykazujące związek między ekspozycją w macicy na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego a alergią pokarmową i astmą u dzieci wymaga potwierdzenia. Wady wrodzone, w tym wady serca, zostały

zgłoszone w ciążach narażonych na IPP (omeprazol), ale nie ma dowodów na związek przyczynowy. Najprawdopodobniej zaobserwowane wady były wynikiem wielu czynników, w tym prawdopodobnie ciężkości choroby i jednoczesnego stosowania innych leków. Dane te wymagają dalszych badań. Ponadto badania nie były wystarczająco czułe, aby wykryć drobne anomalie z powodu braku standaryzowanych

badani. Późno pojawiające się poważne wady mogły również zostać przeoczone ze względu na czas zbierania niektórych danych. Jeśli wymagany jest IPP lub wystąpi nieumyślna ekspozycja we wczesnym okresie ciąży, znane ryzyko dla zarodka i płodu wydaje się być niskie. Uzasadniona jest długoterminowa obserwacja potomstwa narażonego podczas ciąży [30].

Tabela III. Klasyfikacja australijska

Table III. Australian classification

Australijski system kategoryzacji leków na receptę w ciąży [27]	
Kategoria	Opis
A	Leki, które były przyjmowane przez dużą liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym bez udowodnionego zwiększenia częstotliwości występowania wad rozwojowych lub innego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płód.
B1	Leki, które były przyjmowane tylko przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, przy czym nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych ani innego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płód ludzki. Badania na zwierzętach nie wykazały dowodów na zwiększone występowanie uszkodzeń płodu.
B2	Leki, które były przyjmowane jedynie przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, przy czym nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych ani innego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płód ludzki. Badania na zwierzętach są niewystarczające lub może ich brakować, ale dostępne dane nie wskazują na zwiększone występowanie uszkodzeń płodu.
B3	Leki, które były przyjmowane jedynie przez ograniczoną liczbę kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, przy czym nie zaobserwowano zwiększenia częstotliwości występowania wad rozwojowych ani innego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na płód ludzki. Badania na zwierzętach wykazały dowody na zwiększone występowanie uszkodzeń płodu, których znaczenie u ludzi uważa się za niepewne.
C	Leki, które ze względu na swoje działanie farmakologiczne spowodowały lub mogą być podejrzewane o spowodowanie szkodliwych skutków dla ludzkiego płodu lub noworodka, nie powodując wad rozwojowych. Skutki te mogą być odwracalne. W celu uzyskania dalszych szczegółów należy zapoznać się z tekstami towarzyszącymi.
D	Leki, które spowodowały, podejrzewa się, że spowodowały lub można oczekiwać, że spowodują zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych płodu ludzkiego lub nieodwracalnych uszkodzeń. Leki te mogą mieć również niekorzystne działanie farmakologiczne. W celu uzyskania dalszych szczegółów należy zapoznać się z towarzyszącymi tekstami.
X	Leki, które mają tak duże ryzyko spowodowania trwałego uszkodzenia płodu, że nie powinny być stosowane w ciąży lub gdy istnieje możliwość zajścia w ciążę.

Tabela IV. Klasyfikacja IPP wg ADEC

Table IV. Classification of PPIs according to ADEC

IPP	Kategoria [27]
Omeprazol	B3
Lanzoprazol	B3
Pantoprazol	B3
Rabeprazol	B1
Esomeprazol	B3

Tabela VI. Klasyfikacja IPP wg FDA (historyczna)

Table VI. FDA classification of PPIs (historical)

IPP	Kategoria [30]
Omeprazol	C
Lanzoprazol	B
Pantoprazol	B
Rabeprazol	B
Esomeprazol	B

Tabela V. Klasyfikacja FDA  
Table V. FDA classification

Klasyfikacja FDA dla leków stosowanych w ciąży (znaczenie historyczne)* [28,29]	
Kategoria	Opis
A	Brak ryzyka w badaniach na ludziach (badania u kobiet w ciąży nie wykazały ryzyka dla płodu w pierwszym trymestrze).
B	Brak ryzyka w badaniach na zwierzętach (brak odpowiednich badań u ludzi, ale badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu).
C	Nie można wykluczyć ryzyka. Nie ma zadowalających badań u kobiet w ciąży, ale badania na zwierzętach wykazały ryzyko dla płodu; potencjalne korzyści ze stosowania leku mogą przewyższać ryzyko.
D	Badania u kobiet w ciąży wykazały ryzyko dla płodu; potencjalne korzyści ze stosowania leku mogą przewyższać ryzyko
X	Lek przeciwwskazany u kobiet w ciąży. Badania u kobiet w ciąży wykazały ryzyko dla płodu i (lub) badania na ludziach lub zwierzętach wykazały nieprawidłowości płodu; ryzyko stosowania leku przewyższa potencjalne korzyści).
N	Leki niesklasyfikowane

\*Klasyfikacja FDA nie obowiązuje od czerwca 2015

Tabela VII. Briggs „Leki w ciąży i laktacji” [31]  
Table VII. Briggs “Drugs in Pregnancy and Lactation” [31]

IPP	Opis
Omeprazol	Dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży sugerują niskie ryzyko dla płodu.
Lanzoprazol	Dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży sugerują niskie ryzyko dla płodu.
Pantoprazol	Dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży sugerują niskie ryzyko dla płodu.
Rabeprazol	Brak danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. Dane zebrane w badaniach na zwierzętach sugerują niskie ryzyko dla płodu.
Esomeprazol	Ograniczone dane dotyczące stosowania u kobiet w ciąży. Dane zebrane w badaniach na zwierzętach sugerują niskie ryzyko dla płodu.

## Podsumowanie

Przeanalizowane źródła wskazują na względne bezpieczeństwo stosowania IPP w ciąży. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu jest niskie. Należy mieć jednak na względzie, że dostępne źródła wiedzy dotyczące wpływu IPP na płód są ograniczone. W związku z powyższym zalecane jest stosowanie IPP, których bezpieczeństwo zostało potwierdzone u kobiet ciężarnych (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol).

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Agata Nowak  
Koło Naukowe Farmacji Klinicznej,  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań  
☎ (+48) 607 438 772  
✉ agata.nowak867@wp.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467-78.
2. Barbu A, Neamtu B, Zăhan M, et al. Current Trends in Advanced Alginate-Based Wound Dressings for Chronic Wounds. *J Pers Med.* 2021;11(9):890.
3. Świdnicka-Siergiejko AK, Marek T, Waśko-Czopnik D, et al. Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(2):16196.
4. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430-40.
5. Ruzsniwski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1134-9.
6. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):267-83.
7. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(4):421-34.
8. Waluga M. Choroba refluksowa przełyku i jej leczenie w wybranych przypadkach. *Lekarz POZ.* 2021;7(3).
9. Varsa RG, Ciobanu AM, Brindusa Ana Cimpoca-Raptis, et al. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Ro J Med Pract.* 2021;16(Suppl3)(78):28-31.
10. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447-60.
11. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:449-57.
12. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2019;62:101585.
13. Mielniczuk K, Mielniczuk M, Czerwionka-Szaflarska M. Ocena zależności między stosowaniem inhibitorów pompy protonowej a występowaniem uczulenia na wybrane alergeny pokarmowe. *Pediatrics Polska.* 2014;89(5):352-6.
14. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:55-63.
15. Dąbrowski A. Nowości w dziedziny hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. *Gastroenterologia Kliniczna. Białystok: Via Medica;* 2014:127-33.
16. Świdnicka-Siergiejko A, Marek T, Waśko-Czopnik D, et al. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w chorobie refluksowej przełyku. Konsensus Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2022. *Med Prakt.* 2022;6:38-74.
17. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56.
18. Ali RAR, Hassan J, Egan LJ. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):219.
19. Charakterystyka produktu leczniczego Omeprazole Genoptim, 20 mg, kapsułki, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-02-12\\_Omeprazole\\_Genoptim\\_SmPC\\_20121109\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-12_Omeprazole_Genoptim_SmPC_20121109_clean.pdf). [data wejścia: 17.07.2023].
20. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(2):114-21.
21. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201-11.
22. Liu Y, Zhu X, Li R, Zhang J, Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open.* 2020;10(11):e040473.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Lanzul, 30 mg, kapsułki, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-04-02\\_lanzul\\_smpc\\_\\_28.03.2012\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-04-02_lanzul_smpc__28.03.2012_clean.pdf). [data wejścia: 17.07.2023].
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pantoprazole Phargem, 40 mg, tabletki dojelitowe, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-08-18\\_pl-spc-1356-02-IB003\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-08-18_pl-spc-1356-02-IB003_clean.pdf). [data wejścia: 17.07.2023].
25. Charakterystyka produktu leczniczego Rabebir, 10 mg, tabletki dojelitowe, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2010-12-28\\_Rabebir\\_10\\_mg\\_\\_ChPL.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2010-12-28_Rabebir_10_mg__ChPL.pdf). [data wejścia: 17.07.2023].
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexium, 40 mg tabletki dojelitowe, [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-03-29\\_SPC\\_Nexium\(40\).pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-29_SPC_Nexium(40).pdf). [data wejścia: 17.07.2023].
27. Prescribing medicines in pregnancy database. Therapeutic Goods Administration (TGA), <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>. [data wejścia: 16.05.2023].
28. Leek JC, Arif H. Pregnancy Medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507858/>. [data wejścia: 07.06.2023].



29. Kostelecky N, Pastores SM. Drugs in Pregnancy. In: Oropello JM, Pastores SM, Kvetan V. eds. Critical Care. McGraw Hill. 2023, <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1944&sectionid=143523323>. [data wejścia: 07.06.2023].
30. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:749-57.
31. Briggs G, Freeman R, Forinash A, Towers C. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th edition. Wolters Kluwer Health. 2021.