

**Michał Lipiński<sup>1</sup>, Piotr Wierziński<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

<sup>2</sup>Indywidualna Praktyka Lekarska, Łódź

# Gastroprotekcja w wybranych sytuacjach klinicznych – o czym powinniśmy pamiętać?

## Streszczenie

Debata na temat gastroprotekcji przeprowadzona 5 czerwca 2022 r. przez autorów artykułu stała się pretekstem nie tylko do postawienia ciągle aktualnego pytania: w jaki sposób możemy zredukować ryzyko wystąpienia gastroenterologicznych działań niepożądanych u chorych przyjmujących przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne?, lecz także do szerszej dyskusji na temat gastroprotekcji jako ważnego elementu profilaktyki w codziennej praktyce lekarskiej. Temat ten spotkał się z dużym zainteresowaniem odbiorców, którzy zgłosili wiele pytań o szczegóły zagadnienia i postępowanie w konkretnych sytuacjach klinicznych. W artykule autorzy podjęli próbę odpowiedzi na zadane pytania, a także podsumowania najistotniejszych informacji.

## Słowa kluczowe

niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwdepresyjne, działania niepożądane, gastroprotekcja

## Wstęp

Debata na temat gastroprotekcji przeprowadzona 5 czerwca 2022 r. przez autorów artykułu spotkała się z dużym zainteresowaniem lekarzy praktyków z uwagi na złożoność tematu oraz próbę jego praktycznego omówienia z uwzględnieniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) jako ważnego czynnika zwiększającego ryzyko powikłań. Stała się pretekstem nie tylko do postawienia ciągle aktualnego pytania: w jaki sposób możemy zredukować ryzyko wystąpienia gastroenterologicznych działań niepożądanych u chorych przyjmujących przewle-

kle niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)?, lecz także do szerszej dyskusji na temat gastroprotekcji jako ważnego elementu profilaktyki w codziennej praktyce lekarskiej. Zainteresowanie tym tematem odbiorców debaty potwierdziło, że studium gastroprotekcji było bardzo potrzebne. Pojawiło się też wiele pytań o szczegóły zagadnienia i postępowanie w konkretnych sytuacjach klinicznych.

Nadesłane pytania dotyczyły różnorodnych zagadnień związanych z gastroprotekcją. W celu uzyskania maksymalnej przejrzystości prezentowanych informacji, a także utrzymania przyjętej w czasie debaty konwencji, omówienie zostało podzielone

na trzy części: gastroenterologiczną, psychiatryczną i wspólną.

### Punkt widzenia gastroenterologa

Gastroprotekcja z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) u chorych przyjmujących przewlekle NLPZ powinna być stosowana w przypadku kwalifikacji pacjenta do grupy wysokiego lub średniego ryzyka. Kryteria stratyfikacji ryzyka zebrano w tabeli 1. W przypadku gdy pacjent nie spełnia kryteriów średniego lub wysokiego ryzyka, gastroprotekcja z zastosowaniem PPI nie jest wskazana.

**Przykład 1:** Chory 48-letni, przyjmujący przewlekle z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów średnie dawki NLPZ. W wywiadzie bez innych czynników ryzyka. Pacjent nie wymaga włączenia PPI w ramach gastroprotekcji. Według kryteriów przedstawionych w tabeli 1 – niskie ryzyko powikłań gastroenterologicznych po NLPZ.

**Przykład 2:** Pacjent 68-letni, przyjmujący przewlekle NLPZ z powodu pourazowego bólu stawów. Stosuje SSRI z powodu zaburzeń depresyjnych. W wywiadzie cukrzyca typu 2, bez innych obciążeń. Według oceny dokonanej na podstawie analizy czynników ryzyka zebranych w tabeli 1 pacjent kwalifikuje się do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań gastroenterologicznych po NLPZ. Gastroprotekcja jest wskazana.

**Przykład 3:** Chora 47-letnia, przyjmująca przewlekle NLPZ, w wywiadzie nikotynizm (25 paczkolet), bez

innych obciążeń. Według przyjętych kryteriów – średnie ryzyko powikłań gastroenterologicznych. Wskazana gastroprotekcja z zastosowaniem PPI.

Optymalną ochronę w ramach gastroprotekcji uzyskuje się, stosując pojedynczą dawkę standardową PPI na dobę [1]. Nie ma konieczności modyfikowania dawki u osób w podeszłym wieku. Nie została też określona górna granica wieku, przy której zasady gastroprotekcji miałyby się zmieniać. Kluczowe dla uzyskania skuteczności terapeutycznej jest odpowiednie przyjmowanie PPI. Nawet 54% pacjentów, którym zalecono terapię PPI, stosuje te leki w sposób nieprawidłowy [2, 3]. Najczęstszym rejestrowanym błędem jest przyjmowanie PPI po posiłku, co w przypadku większości preparatów z tej grupy znacznie lub całkowicie ogranicza ich skuteczność kliniczną.

W piśmiennictwie dominuje pogląd, że terapię NLPZ trwającą powyżej 4 tygodni należy uznać za długoterminową. Lek z grupy PPI w dawce standardowej w ramach gastroprotekcji powinien być stosowany przez cały okres przyjmowania NLPZ. Dodatkowo, jeśli objawy kliniczne sugerują polekowe uszkodzenie śluzówki górnego odcinka przewodu pokarmowego, można rozważyć wydłużenie czasu gastroprotekcji z zastosowaniem PPI do 4–8 tygodni po zakończeniu terapii NLPZ.

Kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* – ASA) w dawce kardiologicznej (75–150 mg) jest kwalifikowany jako selektywny inhibitor COX-1 i stanowi ważny czynnik wrzodotwórczy. Według istniejących doniesień zasady gastroprotekcji w przypad-

**Tabela 1.** Ocena ryzyka powikłań gastroenterologicznych u pacjentów przewlekle stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ryzyko powikłań gastroenterologicznych	Kryteria
wysokie	powikłana choroba wrzodowa w wywiadzie i/lub liczne czynniki ryzyka (więcej niż dwa)
średnie	występowanie co najmniej jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 60 lat</li> <li>niepowikłana choroba wrzodowa w wywiadzie</li> <li>wysoka dawka NLPZ</li> <li>jednoczesne przyjmowanie ASA (lub stosowanie więcej niż jednego NLPZ), glikokortykosteroidów bądź antykoagulantów</li> </ul> inne cechy, również uznane za czynniki zwiększające ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna choroba nowotworowa</li> <li>choroby towarzyszące (choroba układu oddechowego, nerek, wątroby, choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca)</li> <li>przyjmowanie SSRI</li> <li>nikotynizm (palenie &gt; 15 papierosów dziennie zwiększa ryzyko krwawienia z owrzodzenia 3,5 razy)</li> <li>nadużywanie alkoholu</li> <li>dializoterapia</li> </ul>
niskie	brak czynników ryzyka

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy, SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*) – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

ku stosowania ASA powinny być analogiczne jak w przypadku stosowania klasycznych NLPZ: PPI w dawce standardowej w przypadku stwierdzenia czynników ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego [4, 5]. Warto podkreślić, że u pacjentów stosujących kardiologiczne dawki ASA, u których w ramach gastroprotekcji włączono PPI, zauważono zwiększenie *adherence* [6]. Prawdopodobnie jest to związane z poprawą tolerancji ASA i może wpłynąć korzystnie na wyniki leczenia [6].

**Przykład 4:** Pacjentka 66-letnia, w wywiadzie cukrzyca typu 2, powikłana choroba wrzodowa żołądka, nikotynizm od 30 lat. Z powodów kardiologicznych przyjmuje ASA w dawce 75 mg raz dziennie. Grupa wysokiego ryzyka powikłań gastrologicznych. Wskazana gastroprotekcja z wykorzystaniem PPI.

Selektywne inhibitory COX-2 charakteryzują się zdecydowanie mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań gastroenterologicznych. Opublikowane dane sugerują jednak korzyści ze stosowania PPI w ramach gastroprotekcji, u chorych przyjmujących je przewlekłe, jeśli stwierdza się cechy wysokiego ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [7, 8]. Ważnym aspektem takiego działania jest istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia dyspepsji w czasie stosowania inhibitorów COX-2.

Chory przed planowaną przewlekłą terapią NLPZ powinien mieć przeprowadzoną diagnostykę w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*. W przypadku potwierdzenia zakażenia zalecana jest terapia eradykacyjna zgodna z aktualnymi wytycznymi [9].

Ważnym tematem z punktu widzenia lekarza praktyka jest ocena profilu bezpieczeństwa stosowanych przewlekłe PPI. Leki tej grupy oceniane są generalnie jako preparaty bezpieczne. Nie zwalnia nas to jednak z obowiązku stosowania PPI tylko w sytuacjach, gdy istnieją wskazania kliniczne [10]. Przedłużanie terapii bez wskazań lub w przypadku ich ustąpienia nie ma uzasadnienia.

Opublikowane w ostatnich latach badania potwierdzają wpływ PPI na zwiększone ryzyko infekcji *Clostridioides difficile* [11, 12]. Chociaż nie zaleca się przyjmowania rutynowo probiotyków w trakcie terapii PPI [13], uwzględniając podstawową zasadę szczepozależności, można rozważyć probiotykoterapię szczepem *Lactobacillus plantarum* 299v. W badaniach klinicznych udowodniono, że stosowanie tego szczepu zmniejsza ryzyko infekcji *Clostridioides difficile* w wybranych grupach pacjentów [14].

Warto podkreślić, że pasaż i kolonizacja przewodu pokarmowego przez *L. plantarum* 299v odbywa

się niezależnie od kwasowości soku żołądkowego. Co ciekawe, zjawisko wzrostu pH w żołądku z jednoczesną kolonizacją przewodu pokarmowego *L. plantarum* 299v nie modulowało składu bakteryjnego i produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [15]. Dodatkowo bezpośrednio przyleganie *L. plantarum* 299v do komórek nabłonkowych promuje syntezę mucyny, która ma podstawowe znaczenie w ochronie i utrzymaniu integralności śluzówki przewodu pokarmowego [16]. Może to mieć znaczenie przy uwzględnieniu faktu, że NLPZ mogą być również powodem uszkodzeń błony śluzowej dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Gastroprotekcja z wykorzystaniem PPI u osób przewlekłe leczonych NLPZ nie wykazuje działania ochronnego w tym zakresie.

Po wieloletniej obserwacji możliwych działań niepożądanych PPI eksperci z American Gastroenterological Association opublikowali w 2017 r. opinię [16], zgodnie z którą chorzy długotrwale stosujący PPI nie powinni rutynowo zwiększać spożycia wapnia, witaminy B<sub>12</sub> lub magnezu powyżej zalecanego dziennego spożycia. Długotrwale stosowanie PPI nie powinno być też rutynowym i jedynym wskazaniem do badania ani monitorowania gęstości mineralnej kości, kreatyniny w surowicy, magnezu ani witaminy B<sub>12</sub> [13].

Istotną kwestią jest udowodniony wpływ zmiany pH w żołądku w konsekwencji stosowania PPI na wchłanianie się lewotyroksyny [17]. Przeprowadzone badania rzeczywiście potwierdzają takie zjawisko i sugerują, że niektórzy pacjenci przyjmujący PPI będą wymagać nieco większych dawek LT4. Ciekawe wydają się natomiast doniesienia wykazujące, że zmiana postaci lewotyroksyny z tradycyjnych tabletek na kapsułkę żelową lub roztwory doustne wpływa korzystnie na przyswajalność leku niezależnie od pH w żołądku [18].

### Punkt widzenia psychiatry

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia. Dotyczy to głównie leków, które hamują doneuronalny wychwyt zwrotny serotoniny, czyli głównie leków z grupy SSRI, selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) oraz leków trójpierścieniowych, obecnie rzadziej stosowanych. Patomechanizm nieprawidłowych krwawień po lekach przeciwdepresyjnych dotyczy płytek krwi. Nie produkują one serotoniny, ale jest im ona potrzebna do agregacji. Wychwytyją zatem serotoninę

i gromadzą ją z wapniem i adenozyndwufosforanem. W momencie uszkodzenia naczynia płytki krwi uwalniają serotoninę, która razem z kolagenem, ADP, trombiną oraz adrenaliną uwalniają wapń z magazynów wewnątrzkomórkowych. To umożliwia polimeryzację aktywności i zmianę kształtu płytki. Serotonina pełni więc istotną funkcję w procesie zmiany kształtu płytki krwi i odpowiada częściowo za agregację trombocytów poprzez receptor serotoninowy 5HT<sub>2A</sub>. Serotoninę uważa się zatem za endogenne aktywator płytek wydzielany z ziarnistości magazynowych płytki oraz z retikulum endoplazmatycznego [19–21].

Istotnym faktem z perspektywy psychiatrii jest wychwyt serotoniny przez płytkę krwi. Odbywa się on za pomocą transportera serotoniny. Tego samego transportera, który posiadają neurony presynaptyczne zlokalizowane w ośrodkowym układzie nerwowym. Leki przeciwdepresyjne, które hamują transporter doneuronalny serotoniny, będą to robić również na płytkach krwi, ale w stosunku do transportera zlokalizowanego na płytkach krwi są one efektywniejsze. Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI zwiększają również kwasowość żołądka i nie przez przypadek najwięcej doniesień o zwiększonym ryzyku krwawienia związanego ze stosowaniem SSRI dotyczy krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego [22, 23].

Należy podkreślić, że ryzyko nieprawidłowego krwawienia nie jest takie samo w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych – nie są one homogenną grupą. Na podstawie wielu publikacji wydaje się, że głównym predyktorem większego

ryzyka powikłań krwotocznych jest siła hamowania transportera serotoniny. Przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych cechujących się wysokim powinowactwem do transportera serotoniny, a więc silnie hamujących transporter wychwyty zwrotnego (*serotonine transporter* – SERT) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowych krwawień. W tabeli 2 przedstawiono podział leków przeciwdepresyjnych ze względu na siłę hamowania SERT [24]. Ryzyko pojawienia się nieprawidłowych krwawień wskutek przyjmowania leków przeciwdepresyjnych jest największe w pierwszym miesiącu leczenia. Wzrasta ono, jeśli pacjent ma określone czynniki ryzyka. Loke i wsp. [25] po przeanalizowaniu 101 przypadków wykazali, że krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego pojawia się najczęściej po 25 dniach leczenia SSRI. Co ważne, ok. 67% pacjentów stosowało wtedy również NLPZ. Zwrócono uwagę, że ryzyko nieprawidłowych krwawień związanych z SSRI zmniejszy się, jeśli lek zostanie odstawiony i wyeliminowany z organizmu [25]. W 2003 r. Dalton i wsp. [26] opublikowali pracę, w której oceniali ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób stosujących leki przeciwdepresyjne. W latach 1991–1995 przeanalizowano 26 005 pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, hospitalizowanych z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. Porównując badaną grupę z populacją kontrolną, wykazano, że leki przeciwdepresyjne są czynnikiem ryzyka nieprawidłowego krwawienia, a największe ryzyko krwawień stwierdzono w grupie leczonej SSRI i klomipraminą [iloraz szans (*odds*

**Tabela 2.** Podział leków przeciwdepresyjnych ze względu na siłę hamowania SERT

Wiązanie do transportera na podstawie stałych dysocjacji leku	Lek	Komentarz
silne	sertralina, paroksetyna, fluoksetyna, duloksetyna, klomipramina	klomipramina najsilniej z leków trójpierścieniowych hamuje wychwyt zwrotny serotoniny
umiarkowane	citalopram, escitalopram, fluwoksamina, wilazodon, wenlafaksyna, amitryptylina, imipramina, wortioksetyna	
słabe	agomelatyna, doksepina, mirtazapina, trazodon, mianseryna, reboksetyna, bupropion	agomelatyna nie wpływa na hamowanie transportera serotoniny, trazodon jest lekiem wielofunkcyjnym z grupy SARI – w zależności od dawki działa na receptory serotoninergiczne, w większych dawkach hamuje wychwyt zwrotny serotoniny, mirtazapina oraz mianseryna działają receptorowo, nie mają wpływu na doneuronalny transporter serotoniny

Na podstawie: Murawiec S, Wierzbicki P. *Farmakoterapia w psychiatrii ambulatoryjnej*. Termedia, Poznań 2019 [24]

*ratio* – OR) 3,6, 95% CI: 2,7–4,7], w grupie stosującej leki o podwójnym mechanizmie działania, czyli SNRI, OR wyniósł 2,3 (95% CI: 1,5–3,4). Co istotne, pacjenci otrzymujący leki noradrenergiczne (amoksapinę, nortryptylinę, dezypraminę) nie mieli istotnie podwyższonego ryzyka krwawienia. U pacjentów stosujących SSRI w połączeniu z NLPZ ryzyko krwawienia wzrastało znacząco (OR = 12,2, 95% CI: 7,1–19,5). Kwas acetylosalicylowy w dawce do 150 mg/dobę w połączeniu z SSRI powodował wzrost OR do 5,2 (95% CI: 3,2–8,0). Autorzy podkreślili, że ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych SSRI oraz klomipraminą było 3,6 razy wyższe niż u osób nieprzyjmujących tych leków, co wydaje się bezspornie potwierdzać rolę hamowania SERT w procesie krzepnięcia [26].

Podobne wyniki uzyskali Cheng i wsp. [27]. W 2015 r. opublikowali rezultaty badań przeprowadzonych na dużej populacji Tajwanu. Wynika z nich, że stosowanie SSRI zwiększa częstość występowania krwawienia z górnego oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) dla krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wyniósł 1,97, a z dolnego odcinka przewodu pokarmowego 2,96. Upraszczając – wydaje się, że SSRI będą odpowiedzialne za dodatkowe trzy epizody krwawień na każdy 1000 pacjentów na rok leczenia [27].

Istotną publikacją z 2015 r. jest przegląd systematyczny z metaanalizą oceniającą ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie stosowania SSRI. Do badania włączono 6 kohort oraz 16 badań kliniczno-kontrolnych z liczbą uczestników ponad 1 mln. Wyniki pokazały, że ryzyko wystąpienia krwawienia było 1,55 razy wyższe (95% CI: 1,35–1,78) u osób leczonych SSRI. Większe ryzyko stwierdzono w grupie pacjentów leczonych SSRI i stosujących dodatkowo NLPZ, w której OR wyniósł 10,90 (95% CI: 7,33–16,21), wśród pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne i SSRI OR wyniósł 5,00 (95% CI: 3,49–7,17). W przypadku podawania pacjentom trzech leków (dwa przeciwzakrzepowe i SSRI) OR wyniósł 9,13 (95% CI: 1,12–74,77). Najbardziej istotną informacją dla praktyki klinicznej okazały się dane pokazujące spadek ryzyka krwawienia poniżej populacyjnego, jeśli pacjenci otrzymywali leki zmniejszające kwasowość żołądka (OR = 0,81, 95% CI: 0,43–1,53) [28].

Jak już wspomniano, ryzyko wystąpienia krwawienia nie jest identyczne w przypadku poszczególnych leków przeciwdepresyjnych. Stosowanie

leków o dużym potencjale hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny (silne powinowactwo do SERT) wiąże się z większym prawdopodobieństwem krwawień, co potwierdzono między innymi w populacyjnym badaniu kanadyjskim. W grupie liczącej ponad 300 tys. pacjentów w wieku powyżej 65 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka oceniano ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Wyniki badania udowodniły, że większe powinowactwo do transportera serotoniny wiązało się w większym ryzykiem krwawienia. Względne ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego było o 20% większe dla leku silnie serotonergicznego w porównaniu z lekiem o niskim powinowactwie do SERT [29].

### Część wspólna – podsumowanie

Pacjenci stosujący leki przeciwdepresyjne bez wątplenia są narażeni na zwiększone ryzyko pojawienia się nieprawidłowego krwawienia z przewodu pokarmowego, szczególnie z górnego odcinka. Należy zwracać uwagę na istotne czynniki zwiększające to ryzyko. Ich właściwa identyfikacja powinna skłonić do monitorowania pacjenta pod kątem możliwych działań niepożądanych.

W razie stwierdzenia u pacjenta kilku istotnych czynników ryzyka najlepiej jest podać leki o mniejszym albo minimalnym ryzyku wywołania krwawienia, oczywiście jeśli jest to możliwe w danej sytuacji klinicznej. Będą to leki słabo blokujące transporter serotoniny, leki noradrenergiczne albo leki o działaniu receptorowym, które nie wpływają na SERT. Do łask wracają wtedy mirtazapina, bupropion, trazodon, reboksetyna, agomelatyna czy inhibitory monoaminoooksydazy. W przypadku zastosowania tych leków u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka występuje znacznie mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się działań niepożądanych związanych z incydentami nieprawidłowych krwawień w porównaniu z lekami z grupy SSRI czy SNRI.

Z perspektywy psychiatrii najistotniejszą informacją płynącą z szeregu badań jest to, że stosowanie PPI zmniejsza ryzyko krwawienia w czasie stosowania SSRI poniżej populacyjnego. To powoduje, że jeśli w określonej sytuacji klinicznej nie ma możliwości zastosowania innego leku niż taki, który zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, gastroprotekcja z wykorzystaniem PPI powinna być prowadzona w porozumieniu z lekarzem POZ i ewentualnie gastroenterologiem. Wpływa to korzystnie na funkcjonowanie pacjenta i z perspektywy psychiatrii bardzo istotnie obniża

ryzyko pojawienia się zagrażających życiu działań niepożądanych. Z perspektywy pacjentów to także ważne dane. Pacjenci uzyskują bowiem informację o minimalizacji ryzyka pojawienia się potencjalnie groźnego działania niepożądanego, co obniża poziom lęku i zwiększa współpracę w przyjmowaniu leków przeciwdepresyjnych.



Osoby zainteresowane tematem gastroprotekcji zapraszamy do obejrzenia debaty „Kiedy gastroenterologia spotyka się z psychiatrią?”, która jest dostępna po zeskanowaniu kodu QR.



### Piśmiennictwo

- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481-496.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J i wsp. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-S31.
- Bardou M, Barkun AN, Hamza S i wsp. Pharmacokinetic and clinical evaluation of esomeprazole and ASA for the prevention of gastroduodenal ulcers in cardiovascular patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 1199-1208.
- Würtz M, Grove EL. Combining aspirin and proton pump inhibitors: for whom the warning bell tolls? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 1051-1055.
- Martín-Merino E, Johansson S, Bueno H i wsp. Discontinuation of low-dose acetylsalicylic acid therapy in UK primary care: incidence and predictors in patients with cardiovascular disease. *Pragmat Obs Res* 2012; 3: 1-9.
- Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M i wsp. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1262-1275.
- Pilotto A, Franceschi M, Leandro G i wsp. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1091-1097.
- Malferttheiner P, Megraud F, Rokkas T i wsp; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; gutjnl-2022-327745.
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P i wsp. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med* 2018; 109: 386-399.
- Trifan A, Stanciu C, Girleanu I i wsp. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6500-6515.
- D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M i wsp. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; S1198-743X(21)00035-5.
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-715.
- Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K i wsp. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the incidence of *Clostridium difficile* infection in high risk patients treated with antibiotics. *Nutrients* 2015; 7: 10179-1088.
- Goossens D, Jonkers D, Russel M i wsp. Survival of the probiotic, *L. plantarum* 299v and its effects on the faecal bacterial flora, with and without gastric acid inhibition. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 44-50.
- Mack DR, Ahrne S, Hyde L i wsp. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833.
- Seng Yue C, Benvenga S, Scarsi C i wsp. When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18: 844-855.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I i wsp. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14: 647-655.
- George JN. Hemostasis and fibrinolysis. W: Stein JH (red.). *Internal Medicine*. Mosby, St. Louis 1998; 534-540.
- Li N, Wallen NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 517-523.
- Holmson H. Platelet secretion and energy metabolism. W: Kaplan KL (red.). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Lippincott Williams & Wilkins 1994; 524-545.
- Andrade C, Sandarsh S, Chetkan KB i wsp. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanism. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1565-1575.

23. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT i wsp. There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1383-1391.
24. Murawiec S, Wierzbński P. *Farmakoterapia w psychiatrii ambulatoryjnej*. Termedia, Poznań 2019.
25. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31-40.
26. Dalton SO, Johansen C, Mellekjær L. Use of selective serotonin reuptake inhibitor and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59-64.
27. Cheng YL, Hu HY, Lin XH i wsp. Use of SSRI, but not SNRI, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2022.
28. Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ i wsp. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 42-50.
29. van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655-658.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Michał Lipiński  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii  
z Pododdziałem Leczenia  
Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit  
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA  
ul. Wołoska 137  
02-507 Warszawa  
e-mail: [michal7lipinski@yahoo.com](mailto:michal7lipinski@yahoo.com)

dr n. med. Piotr Wierzbński  
ul. Okoniowa 5/33  
91-498 Łódź  
e-mail: [piotr1wierzbinski@gmail.com](mailto:piotr1wierzbinski@gmail.com)