

Michał LipińskiKlinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

Inhibitory pompy protonowej – „instrukcja obsługi” z uwzględnieniem pacjentów z chorobą refluksową przełyku

Proton pump inhibitors – principles of therapy including patients with gastroesophageal reflux disease

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej to grupa leków, po które często sięgają nie tylko gastroenterolodzy, lecz także lekarze innych specjalności (m.in. lekarze rodzinni, chirurdzy, otolaryngolodzy). Niewątpliwie na częstość ich stosowania wpłynął fakt, że niektóre leki z tej grupy są dostępne bez recepty. Z uwagi na podane powyżej fakty, jak również często przewlekły charakter chorób, w których znajdują zastosowanie inhibitory pompy protonowej, od wielu lat trwa dyskusja na temat bezpieczeństwa ich długotrwałego przyjmowania. Czas, jaki upłynął od wprowadzenia na rynek inhibitorów pompy protonowej, pozwala na wyciągnięcie pewnych wniosków klinicznych i przynajmniej częściową ocenę profilu bezpieczeństwa tych leków. W niniejszym artykule zostaną omówione zagadnienia, które zdaniem autora sprawiają największe problemy w trakcie terapii inhibitorami pompy protonowej.

Słowa kluczowe

inhibitory pompy protonowej, choroba refluksowa przełyku, refluks

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a group of drugs that are often used not only by gastroenterologists, but also by physicians of other specialties (including family doctors, surgeons, and otolaryngologists). In addition, the frequency of PPI use was undoubtedly influenced by the fact that some drugs from this group became available without prescription. Considering the above information, as well as the often chronic nature of diseases in which PPIs have been used for many years, there is a discussion about the safety of their long-term use. The time that has passed since PPIs were introduced to the market allows some clinical conclusions to be drawn and at least a partial assessment of the safety profile of these drugs. This article will discuss issues that, according to the author, pose the greatest problems during therapy with proton pump inhibitors.

Key words

proton pump inhibitors, gastroesophageal reflux disease, reflux

*Każda porażka jest szansą
żeby spróbować jeszcze raz, tylko mądrzej*

Henry Ford

Wprowadzenie na rynek leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) było niewątpliwie rewolucją w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu solnego. Wcześniej stosowane preparaty blokujące receptor H_2 (ranitydyna, famotydyna) nie były tak skuteczne, również w rozumieniu dążenia do utrzymania długotrwałego efektu hamowania kwasu solnego. Wynika to z innego mechanizmu działania tych leków. Inhibitory pompy protonowej nieodwracalnie hamują adenozyno-trifosfatę zależną od jonów wodorowych i potasowych (H^+ - K^+ -ATPazy) aktywowaną w końcowej fazie produkcji kwasu solnego w żołądku, która odpowiada za wymianę jonów potasowych na wodorowe i wydzielanie ich do światła żołądka. Blokowanie ATPazy wodorowo-potasowej przez PPI prowadzi do nieodwracalnego zahamowania tego enzymu. Produkcja kwasu może się rozpocząć dopiero po zsyntetyzowaniu białek nowej pompy protonowej. Czas połowicznej aktywności H^+ - K^+ -ATPazy wynosi ok. 18 godz., co tłumaczy powrót do aktywności wydzielniczej komórek okładzinowych po upływie 2–5 dni [1].

Omeprazol był pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy, wprowadzonym na rynek w 1988 r. Kolejnymi lekami były: lanzoprazol (1995 r.), rabeprazol (1999 r.), pantoprazol (2000 r.), esomeprazol (2001 r.) i dekslanzoprazol (2009 r. na świecie, od 2015 r. w Polsce).

Różnorodność preparatów z grupy PPI, stale zmieniające się wskazania i zalecane dawki, a także obserwowane przez lata działania niepożądane niewątpliwie przyczyniły się do licznych nieporozumień, a nawet błędów w ich stosowaniu.

Po PPI często sięgają nie tylko gastroenterolodzy, lecz także lekarze innych specjalności (m.in. lekarze rodzinni, chirurdzy, otolaryngolodzy). Na częstotliwość ich stosowania niewątpliwie wpłynął fakt, że niektóre leki z tej grupy są dostępne bez recepty. Z uwagi na podane powyżej fakty, jak również często przewlekły charakter chorób, w których PPI znajdują zastosowanie, od wielu lat trwa dyskusja na temat bezpieczeństwa ich długotrwałego przyjmowania. Czas, jaki upłynął od wprowadzenia PPI na rynek, pozwala na wyciągnięcie pewnych wniosków klinicznych i przynajmniej częściową ocenę

ich profilu bezpieczeństwa. W niniejszym artykule zostaną omówione zagadnienia, które zdaniem autora sprawiają największe problemy w trakcie terapii PPI.

Kwestia 1 – niedostateczne poinstruowanie pacjenta o sposobie przyjmowania leku

Inhibitory pompy protonowej są najbardziej skuteczne, gdy kondensacja H^+ - K^+ -ATPazy w komórkach okładzinowych jest najwyższa, co następuje po przedłużonym stanie bycia na czczo (np. rano po przebudzeniu, przed śniadaniem). Dodatkowo tylko aktywowana H^+ - K^+ -ATPaza może być hamowana, a aktywacja jest stymulowana spożyciem pokarmu [1]. W związku z tym należy pouczyć pacjentów, aby w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej przyjmowali PPI co najmniej 30 min przed śniadaniem. Takie postępowanie zapewni odpowiednie stężenie leku w komórkach okładzinowych przed aktywacją H^+ - K^+ -ATPazy. Należy zaznaczyć, że dotyczy to również pacjentów z dominującymi objawami wieczornymi, ponieważ efekt działania leków utrzymuje się powyżej 24 godz.

Warto podkreślić, że nie wszystkie komórki okładzinowe są aktywowane podczas posiłku, a zablokowanie H^+ - K^+ -ATPazy po jednej dawce PPI nie jest stuprocentowe. Po 5 dniach przyjmowania PPI raz dziennie maksymalne zahamowanie wydzielania kwasu określone jest na ok. 66% [2, 3]. Dane te tłumaczą ograniczoną skuteczność PPI podawanych na żądanie, czyli doraźnie w trakcie występowania objawów choroby refluksowej przełyku.

Od kilku lat na polskim rynku zarejestrowany jest preparat dekslanzoprazol, który może być przyjmowany niezależnie od posiłku – zarówno przed, jak i po jedzeniu.

Kwestia 2 – nieuzasadnione zwiększanie dawki leku bez pewnego rozpoznania choroby refluksowej przełyku

Inhibitory pompy protonowej mogą być wykorzystane w diagnostyce choroby refluksowej przełyku (ChRP) przy uwzględnieniu pewnych założeń. Test z PPI stosowany jest u chorych poniżej 40. roku życia z typowymi objawami ChRP bez objawów alarmowych. W takiej sytuacji można zalecić przyjmowanie dawki standardowej raz dziennie przez 2–4 tygodnie [1]. Jeśli następuje poprawa, terapię można przedłużyć. Jednak w ok. 40% przypadków takie po-

stępowanie nie przynosi pozytywnych rezultatów. Wówczas uzasadnione jest okresowe przyjmowanie dwóch dawek standardowych dziennie. Należy podkreślić, że w każdym przypadku nieskuteczności PPI lub tylko częściowego ustąpienia objawów powinno się rozważyć możliwość innej niż ChRP przyczyny dolegliwości (rak przełyku, rak żołądka, eozynofilowe zapalenie przełyku, grzybica przełyku, choroba niedokrwienna serca, astma, zapalenie krtani, rak krtani). W takiej sytuacji dalsze zwiększanie dawki PPI jest nieuzasadnione, należy natomiast rozważyć poszerzenie diagnostyki, m.in. o gastroskopię i ewentualnie pH-metrię z impedancją [1].

Występowanie któregośkolwiek z objawów alarmowych (np. dysfagii, utraty masy ciała, niedokrwistości w badaniach laboratoryjnych) jest wskazaniem do wykonania gastrokopii w celu weryfikacji rozpoznania. Badanie gastrokopowe poza inną przyczyną zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości może ujawnić endoskopowe cechy ChRP (nadżerki, owrzodzenia w dolnej części przełyku) lub powikłania tej choroby (przełyk Barretta), jednak brak znamion endoskopowych ChRP nie wyklucza jej rozpoznania. Postać nienadżerkowa tej choroby występuje nawet w 60% przypadków. W takiej sytuacji wyniki 24-godzinnej pH-metrii z impedancją powinny odpowiedzieć na pytanie, czy u danego pacjenta mamy do czynienia z nadmierną ekspozycją przełyku na kwas i czy stosowanie PPI znajduje uzasadnienie kliniczne.

Inhibitory pompy protonowej charakteryzuje tzw. efekt klasy, który polega na tym, że w obrębie jednej grupy leków obserwuje się podobieństwo w zakresie skuteczności leczenia i działań niepożądanych. Istnieje zatem możliwość zamiennego ich stosowania. Z drugiej strony w leczeniu ChRP poprawę kliniczną uzyskuje się, nie tylko zwiększając dawkę konkretnego leku, ale czasem również zamieniając preparat PPI na inny z tej samej grupy. Dlatego pojawiają się też opinie krytyczne dotyczące efektu klasy w przypadku PPI [4]. Warto pamiętać o zasadzie indywidualizacji terapii PPI – dotyczy to zarówno wyboru optymalnego leku, jak i najmniejszej skutecznej dawki dla konkretnego pacjenta.

Różnice w skuteczności działania mogą również wynikać ze stosowania różnych substancji pomocniczych przy tworzeniu konkretnych preparatów. Substancje pomocnicze powinny być pozbawione działania farmakologicznego, jednak mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne substancji czynnej. Przykładem jest wyróżniająca się w tej

grupie celuloza mikrokrystaliczna, która użyta jako substancja pomocnicza ma istotny wpływ na szybkość wchłaniania substancji czynnej w środowisku alkalicznym, a także na przedostanie się podanej dawki PPI do krążenia ogólnego [5].

Kwestia 3 – wstrzymanie podawania leku z powodu lęku przed działaniami niepożądanymi

Pomimo ogólnej oceny PPI jako leków o korzystnym profilu bezpieczeństwa warto przyjrzeć się doniesieniom pochodzącym z ostatnich lat o możliwym zwiększonym ryzyku zapalenia płuc, osteoporozy, hipomagnezemu oraz demencji w związku z ich stosowaniem.

W ostatnich latach opublikowano wiele badań koncentrujących się na ocenie wpływu stosowania PPI na ryzyko wystąpienia osteoporozy. Wyniki tych prac były często niejednoznaczne, a zastosowana w nich metodologia nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [1].

W 2010 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) poprawiła etykietowanie PPI, tak aby uwzględnić ostrzeżenie o możliwym zwiększonym ryzyku złamań kości u osób stosujących tę grupę leków. To ostrzeżenie zostało wycofane z PPI dostępnych bez recepty w 2011 r., a powodem były niewystarczające dowody na to, że krótkotrwałe stosowanie małych dawek tych leków miało wpływ na zmiany gęstości kości [6]. Za główne przyczyny uznano niedobory żywieniowe przy współistniejącym utrudnionym wchłanianiu wapnia w podwyższonym pH środowiska żołądka [7]. U osób w podeszłym wieku i osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy długotrwałe stosowanie PPI w dużych dawkach może umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamań kości. Pacjentom tym należy zapewnić odpowiednią opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami, w tym właściwą podaż wapnia i witaminy D₃ [8]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów na konieczność wykonywania rutynowej densytometrii u pacjentów przyjmujących PPI, bez innych wskazań do takiego badania [6].

Warto zwrócić uwagę na udowodnione w wielu pracach zwiększone ryzyko zapalenia płuc u pacjentów przyjmujących PPI. Jest to o tyle ciekawe, że w pracach porównawczych blokery receptora H₂ nie zwiększały tego ryzyka [9], zatem powikłanie to jest zależne od specyficznego działania samej grupy PPI. Niemniej na podstawie wielu przepro-

wadzonych badań na ten temat można wymienić następujące czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów przyjmujących PPI [9]: dysfagie, stopień nasilenia udaru mózgu, zaburzenia świadomości, żywienie dojelitowe. Z uwagi na rozbieżne wyniki części badań oraz heterogenność badanych grup zjawisko to wymaga dalszej obserwacji i badań klinicznych.

Po analizie ostatnio opublikowanych badań dosyć często podnoszone ryzyko hipomagnezemu u pacjentów przyjmujących PPI nie wydaje się istotne. Ciężka hipomagnezemia (stężenie magnezu w surowicy < 0,5 mmol/l) objawiająca się typowym zespołem klinicznym (uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy, komorowe zaburzenia rytmu serca) występuje rzadko (< 0,01%).

Rzeczywista hipomagnezemia związana z przyjmowaniem PPI może pojawić się u pacjentów stosujących te leki długotrwale. Typowo ustępuje po ich odstawieniu i powraca po ich ponownym wprowadzeniu do leczenia. W grupie pacjentów z rozpoznaną hipomagnezemią związaną z PPI alternatywą są blokery receptora H₂. Czynniki ryzyka wystąpienia hipomagnezemu w trakcie terapii PPI są zaburzenia odżywiania i stosowanie leków diuretycznych [1].

Hipo- lub achlorhydria występująca podczas stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego (takich jak PPI) może ograniczać wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego. Należy brać to pod uwagę szczególnie u pacjentów z już istniejącym niedoborem witaminy B₁₂ lub czynnikami ryzyka niedoboru tej witaminy, stosujących PPI długotrwale [8].

Wyniki badań klinicznych pochodzących z Niemiec opublikowane w 2015 i 2016 r. [10, 11] sugerowały zwiększone ryzyko demencji w przypadku długoterminowej terapii PPI. W patogenezie demencji kluczową rolę odgrywa nadmierne gromadzenie β-amyloidu. Komórki mikrogleju wykorzystują enzymy, np. V-ATPazę, do degradacji i usuwania β-amyloidu. Mechanizm postulowany w tym przypadku (wykazany jedynie w modelu zwierzęcym) [12] zakłada, że PPI interferują z aktywnością V-ATPazy, co prowadzi do akumulacji β-amyloidu. Metodologia badań nie pozwala jednak na jednoznaczne określenie ryzyka demencji u pacjentów stosujących PPI. Zagadnienie to wymaga przeprowadzenia dalszych badań i wyciągnięcia ostatecznych wniosków.

Kwestia 4 – nieuwzględnianie wpływu PPI na mikrobiom i zakażenia przewodu pokarmowego

Bakteriobójcze działanie soku żołądkowego jest znacznie mniejsze, gdy pH w żołądku wzrośnie powyżej 4. Dodatkowo stosowanie PPI powoduje zmianę mikrobiomu jelitowego, co stanowi dodatkową predyspozycję do infekcji jelitowych. Opublikowane dotychczas metaanalizy jednoznacznie wskazują, że stosowanie PPI zwiększa ryzyko infekcji jelitowych, szczególnie *Clostridium difficile* (OR 1,74–3,33) [13]. Badania oceniające mikrobiom jelita za pomocą sekwencjonowania genomowego wykazały znaczny spadek różnorodności mikrobioty jelitowej w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii PPI. Utrata różnorodności drobnoustrojów wydaje się stałym elementem patomechanizmu infekcji *C. difficile*. Chociaż spory *C. difficile* są stosunkowo odporne na kwas solny żołądka, długotrwałe hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego za pomocą PPI może zmieniać mikrobiom okrężnicy, czego efektem jest szybsza proliferacja szczepów *C. difficile* [14].

U pacjentów w podeszłym wieku z innymi czynnikami ryzyka infekcji jelitowej w trakcie hospitalizacji warto rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia PPI w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia *C. difficile* [1]. Kolejną grupą, w której należy rozważyć czasowe odstawienie leków z grupy PPI, są pacjenci z obniżoną odpornością podróżujący do krajów endemicznego występowania infekcji jelitowych [1]. Każdy przypadek należy traktować indywidualnie, uwzględniając ryzyko i potencjalne korzyści wynikające z takiej modyfikacji leczenia.

Powyżej zostały omówione mechanizmy prowadzące do wzrostu ryzyka infekcji pokarmowej związanej z zakażeniem konkretnym szczepem bakteryjnym. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na zaburzenia dysbiotyczne, które nie są spowodowane zakażeniem jednym patologicznym szczepem bakteryjnym, ale stanowią dużo bardziej złożony problem, u którego podstaw leżą zaburzenia równowagi pomiędzy różnymi szczepami bakteryjnymi w przewodzie pokarmowym. Klasycznym przykładem takiego stanu jest zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (*small intestine bacterial overgrowth* – SIBO), który może spowodować, jak udowodniły badania, już kilkutygodniowa terapia PPI [15]. Klasycznymi objawami zespołu SIBO są wzdęcia, tendencja do luźnych wypróżnień, niespecyficzne bóle brzucha, nudności, a także cała gama manifestacji pozajelitowych, np. przewlekłe zmęczenie, stany depresyjne, zmiany skórne.

Powyższe fakty powinny skłaniać do bardzo szczególnej weryfikacji wskazań do stosowania PPI. Potrzeba długotrwałego leczenia powinna być regularnie oceniana przez lekarza.

Istnieje grupa chorych, którzy rzeczywiście potrzebują długotrwałej terapii PPI. Są to pacjenci z refluksowym zapaleniem przełyku (z nawracającymi objawami), z przełykiem Barretta i chorzy z grup ryzyka powikłań gastroenterologicznych wymagający ciągłego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [7].

Kwestia 5 – odstawienie PPI z powodu stwierdzenia polipów dna żołądka

Ryzyko rozwoju polipów dna żołądka zwiększa się czterokrotnie u pacjentów długotrwanie przyjmujących PPI (przynajmniej przez rok) [16]. Polipy dna żołądka związane ze stosowaniem PPI mają znikome ryzyko zezłośliwienia i rzadko stwierdza się w ich utkaniu histologicznym dysplazję [16]. Rutynowe kontrolowanie tych zmian nie jest rekomendowane. Stwierdzenie polipów dna żołądka nie powinno być powodem odstawienia PPI, jeśli istnieją wskazania do ich stosowania [1]. Wszelkie polipy żołądka o podejrzanej morfologii (tj. izolowane polipy > 1 cm lub współistniejące owrzodzenie w obrębie polipa) wymagają resekcji i oceny histologicznej.

Kwestia 6 – wykorzystanie PPI w gastroprotekcji u osób przyjmujących NLPZ

Pod pojęciem gastroprotekcji rozumiemy działanie mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia w obrębie układu pokarmowego:

- powikłań (krwotok, perforacja, zwężenie),
- uszkodzenia (wrzód, nadżerka, wybroczyny),
- objawów patologicznych (ból brzucha, zgaga).

Inhibitor pompy protonowej u osoby przyjmującej NLPZ powinien być stosowany w dawce co najmniej standardowej, jeżeli należy ona do grupy ze średnim lub wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań gastrologicznych. Wysokie ryzyko powikłań gastrologicznych dotyczy osób z powikłaną chorobą wrzodową w wywiadzie i/lub licznymi czynnikami ryzyka (> 2). Średnie ryzyko powikłań gastrologicznych stwierdza się w przypadku występowania co najmniej jednej z następujących cech: wiek > 65 lat, wysoka dawka NLPZ, niepowikłana choroba wrzodowa w wywiadzie, jednoczesne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, steroidów lub antykoagulantów. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka

stosowanie PPI w gastroprotekcji nie jest rekomendowane.

U pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie wskazana jest diagnostyka infekcji *Helicobacter pylori* i ewentualne leczenie eradykacyjne [17].

Kwestia 7 – nieuwzględnianie efektu z odbicia po odstawieniu leku

Podczas stosowania PPI występuje zjawisko hiper-gastrynemii, co tłumaczy zwiększone wydzielenie kwasu solnego po ich odstawieniu [18]. Efekt z odbicia jest najbardziej zauważalny u pacjentów stosujących PPI w sposób ciągły przez co najmniej 2 miesiące i obserwuje się go przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki [18]. Lekarz zalecający terapię PPI powinien być świadomy istnienia tego zjawiska. Warto informować o nim pacjenta, szczególnie gdy ustają wskazania do długotrwałego stosowania PPI. W okresie największego nasilenia objawów wynikających z efektu z odbicia można rozważyć doraźne zastosowanie blokerów receptora H₂ albo preparatów zobojętniających kwas solny [1].

Kwestia 8 – nieodstawienie PPI przed wybranymi testami medycznymi

Leki z grupy PPI mogą mieć wpływ na wyniki niektórych badań diagnostycznych. Z punktu widzenia lekarza POZ niezwykle ważne jest podkreślenie wpływu PPI na wynik testów w kierunku infekcji *H. pylori* (wyniki fałszywie ujemne). Dotyczy to testu antygenowego ze stolca, mocznikowego testu oddechowego, testu ureazowego oraz badania histologicznego i mikrobiologicznego. Zalecane jest odstawienie PPI przynajmniej 14 dni przed wykonaniem wymienionych testów.

Jedynym badaniem w kierunku infekcji *H. pylori*, na którego wyniki nie mają wpływu PPI, jest test serologiczny (oznaczanie stężenia przeciwciał w surowicy), jednak zastosowanie tego testu w praktyce jest bardzo ograniczone i w większości wypadków nie powinien on stanowić dowodu na zakażenie *H. pylori* lub jego brak. Przeciwciała przeciwko *H. pylori* utrzymują się jeszcze wiele miesięcy po eradykacji i nie są pewnym dowodem aktualnej infekcji. Zdecydowanie lepszą i dokładniejszą metodą diagnozowania infekcji *H. pylori* jest test antygenowy ze stolca.

Wyniki 24-godzinnej pH-metrii mogą być niemiarodajne po zastosowaniu PPI. Badanie może być przeprowadzone 7 dni po odstawieniu leków z tej grupy [19]. Dopuszcza się wykonywanie 24-godzinnej

pH-metrii w trakcie terapii PPI w celu oceny efektów leczenia ChRP [20].

Stosowanie PPI może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych – np. oznaczenie gastryny i chromograniny A, pomocne w diagnozowaniu guzów neuroendokrynnych.

Podsumowanie

Pomimo wielu niejednoznacznych sytuacji klinicznych w postępowaniu z pacjentami z chorobami wywołanymi nadmiarem kwasu należy przyznać, że wprowadzenie na rynek PPI zrewolucjonizowało farmakoterapię tych schorzeń. Jednocześnie warto podkreślić, że potrzebne jest stałe poszerzanie wiedzy na temat wskazań, przeciwwskazań oraz możliwych działań niepożądanych tych leków.

Piśmiennictwo

- Pouw RE, Bredenoord AJ. Mistakes in the use of PPIs and how to avoid them. UEG Education 2017; 17: 15-17.
- 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.
- Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. Pharmacotherapy 1997; 17: 22-37.
- Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. Drug Saf 2014; 37: 201-211.
- Ślowska-Hajduk Z. Znaczenie różnic między inhibitorami pompy protonowej w praktyce lekarskiej. Terapia 2012; 9: 67-74.
- Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf 2019; 10: 2042098618809927.
- 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.
- http://leki.urpl.gov.pl/files/25_IPP20_tabl_dojelit_20.pdf (dostęp: 23.08.2019).
- Arai N, Nakamizo T, Ihara H i wsp. Histamine H2-blocker and proton pump inhibitor use and the risk of pneumonia in acute stroke: a retrospective analysis on susceptible patients. PLoS One 2017; 12: e0169300.
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B i wsp. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015; 265: 419-428.
- Gomm W, von Holt K, Thome F i wsp. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol 2016; 73: 410-416.
- 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.
- Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27: 443-454.
- Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C i wsp. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection among inpatients. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1794-1801.
- Compare D, Pica L, Rocco A i wsp. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. Eur J Clin Invest 2011; 41: 380-386.
- Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J i wsp. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1341-1348.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS i wsp. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1502-1517.
- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137: 80-87.
- Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL i wsp. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? Am J Gastroenterol 2008; 103: 2446-2453.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 308-328.

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
tel.: +48 22 508 12 40
e-mail: michal7lipinski@yahoo.com

Artykuł powstał przy współpracy z firmą Sandoz Polska.
SPEAK/PAIN/050/08-2019