

Tomasz Wocial

Received: 24.05.2013

Accepted: 05.06.2013

Published: 28.06.2013

O czym warto pamiętać, stosując przewlekle inhibitory pompy protonowej?

What is worth to remember during long-term treatment with proton pump inhibitors?

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła

Adres do korespondencji: Dr n. med. Tomasz Wocial, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 22 546 23 28,

faks: 22 546 30 35, e-mail: wocialt@op.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors*, PPI) powszechnie uznawane są za skuteczną i bezpieczną grupę leków i znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu chorób zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku. Jednak podobnie jak inne leki mogą powodować istotne skutki uboczne. Większość z nich wynika bezpośrednio z zahamowania produkcji kwasu solnego przez komórki okładzinowe, hipochlorhydrii i wtórnej hipergastrinemii, ale możliwe są także objawy wynikające z immunosupresji i nadwrażliwości na leki. Potencjalne efekty uboczne stosowania PPI obejmują niedobór witamin i składników mineralnych, powikłania infekcyjne pod postacią pozaszpitalnego zapalenia płuc i biegunki bakteryjnej, złamania szyjki kości udowej i kości kręgosłupa oraz rozwój osteoporozy. Wiele badań oceniało do tej pory efekty uboczne powstające w trakcie przewlekłego leczenia za pomocą PPI, jednak większość z nich miało jedynie charakter obserwacyjny, a ich wyniki były niejednorodne i narażone na istotne błędy. Mimo potencjalnego ryzyka z leczenia za pomocą PPI nie należy rezygnować u osób, u których może ono przynieść korzyści kliniczne. Leki te powinny być stosowane zgodnie ze wskazaniami i wypracowanymi algorytmami postępowania. W leczeniu przewlekłym stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę PPI. W przypadku wystąpienia hipomagnezemii lub śródmiąższowego zapalenia nerek leki te powinny być odstawione. Warto pamiętać, że szereg prostych zaleceń może istotnie poprawić bezpieczeństwo leczenia, mimo że mechanizmy, poprzez które PPI wywołują efekty uboczne, nie są do końca poznane.

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, efekty uboczne, śródmiąższowe zapalenie nerek, hipomagnezemia

Summary

Proton pump inhibitors (PPI) are widely used to treat patients with acid-related disorders because they are generally perceived to be safe and effective. However, as with any pharmacologic agent, they have the potential for side effects. Most of them are a direct consequence of inhibition of acid production by parietal cells (hypochlorhydria or reflex hypergastrinemia), but idiosyncratic effects, immunosuppression and other effects have also been proposed. Potential adverse events associated with PPI therapy include vitamin and mineral deficiencies, association with community-acquired infections including pneumonia and diarrhoea, hip or vertebral fractures and osteoporosis. Many studies have examined the side effects of long-term exposure. Almost all the existing data in this regard are based on observational studies that are susceptible to bias and confounding. It is important to remember that all drugs carry risk and PPI should not be denied to patients who are likely to benefit from them because of concerns about putative side effects. They should only be prescribed when there is an appropriate clinical indication and clinical guidelines can help. The lowest effective dose of PPI should be used. In event of drug-induced hypomagnesaemia or acute interstitial nephritis discontinuation of PPI is crucial. A number of simple and potentially effective preventive measures can be recommended for some of the safety concerns, even if we do not fully understand the mechanisms of most PPI-related safety issues.

Key words: proton pump inhibitors, side effects, interstitial nephritis, hypomagnesaemia

WPROWADZENIE

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors*, PPI) spowodowały ogromny postęp w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, choroby refluksowej przełyku oraz w zapobieganiu i leczeniu powikłań ze strony żołądka powstających w trakcie stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Obecnie należą do najczęściej przepisywanych leków na świecie, a w wielu krajach są dostępne również bez recepty. Ponieważ skuteczność tej grupy leków została jednoznacznie udowodniona, w ostatnich latach dużą wagę przywiązuje się do bezpieczeństwa leczenia, które w większości przypadków ma charakter przewlekły. Objawy uboczne pojawiające się w trakcie stosowania PPI wynikają z hipochlorhydrii w żołądku i będącej jej następstwem hipergastrynemii, a także z hamowania pomp protonowych w innych narządach lub są wynikiem nadwrażliwości na leki z tej grupy. Wiedza na temat objawów nadwrażliwości opiera się na opisach poszczególnych przypadków. Mimo że objawy te występują bardzo rzadko, powinny być znane zarówno lekarzom rodzinnym, jak i lekarzom innych specjalności, ponieważ powodują konieczność zaprzestania leczenia. Ryzyko występowania pozostałych efektów ubocznych oceniano głównie na podstawie badań obserwacyjnych o charakterze retrospektywnym, które zwykle są obciążone dużym marginesem błędów. Ich wyniki były często niejednorodny lub sprzeczny, nie mogą świadczyć o związku przyczynowo-skutkowym, wskazują jedynie na zwiększone ryzyko powikłań w trakcie stosowania PPI, nie precyzując jednoznacznie stopnia zagrożenia. Do tej pory nie ma przekonujących dowodów uzasadniających zaniechanie leczenia za pomocą PPI z powodu obaw przed wystąpieniem efektów ubocznych u osób, które powinny odnieść korzyści wynikające z leczenia. Warto jednak pamiętać o możliwości ich wystąpienia oraz o sposobach postępowania, które mogą zminimalizować ryzyko związane ze stosowaniem tej grupy leków.

RYZIKO EFEKTÓW UBOCZNYCH A KORZYŚCI WYNIKAJĄCE Z LECZENIA

Decyzja o rozpoczęciu leczenia za pomocą PPI powinna opierać się na kilku podstawowych założeniach. Najważniejszym z nich jest konieczność przestrzegania wskazań i postępowanie zgodnie z przyjętymi zasadami. Pomocne w tym powinny być wytyczne zatwierdzone przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i skierowane do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej⁽¹⁾. Mają one szczególne znaczenie w przypadku podejmowania działań profilaktycznych związanych z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego u osób leczonych kłopidogrelem, aspiryną lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, które mogą być powodem wątpliwości klinicznych. Podobna niepewność często

dotyczy także leczenia nietypowych objawów choroby refluksowej przełyku oraz objawów dyspeptycznych. W obu tych przypadkach decyzja o kontynuacji leczenia zależy od skuteczności wstępnego leczenia za pomocą PPI lub wyniku 24-godzinnej pomiaru pH i impedancji w przełyku. Ogólna zasada mówi, że jeżeli stwierdza się wskazania do stosowania PPI, to leczenie to trzeba podjąć, jednak zawsze stosując najmniejszą skuteczną dawkę leków przez możliwie najkrótszy okres⁽²⁾. W przewlekłym leczeniu podtrzymującym niepowikłanej choroby refluksowej przełyku należy korzystać z metody „na żądanie”, pod warunkiem, że jest ona wystarczająco skuteczna klinicznie⁽³⁾. W przypadku konieczności stosowania ponadstandardowych dawek PPI należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia efektów ubocznych.

POTENCJALNE EFEKTY UBOCZNE INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

Kwas solny w żołądku stanowi barierę dla bakterii i wpływa na skład flory bakteryjnej jelit. Hipochlorhydria będąca następstwem stosowania PPI może doprowadzić do powikłań infekcyjnych, których znaczenie nie było wcześniej wystarczająco doceniane. Należą do nich: szpitalne i pozaszpitalne zapalenie płuc, infekcja *Clostridium difficile* oraz bakteryjne zapalenie żołądka i jelit.

Zapalenie płuc

Ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc w trakcie leczenia PPI nie zostało do tej pory jednoznacznie określone. W 2011 roku w systematycznym przeglądzie wcześniejszych doniesień na ten temat oceniono wyniki 8 badań obserwacyjnych oraz 23 badań z randomizacją i grupą kontrolną⁽⁴⁾. Jakkolwiek metaanaliza badań obserwacyjnych wskazywała na zwiększone ryzyko zapalenia płuc w trakcie leczenia PPI (iloraz szans, OR = 1,27; 95% CI: 1,11–1,46), to jednak nie zostało ono potwierdzone w badaniach z randomizacją badanych grup chorych. Analiza kolejnych 6 badań kliniczno-kontrolnych wykazała wzrost ryzyka zapalenia płuc w trakcie leczenia PPI (OR = 1,36; 95% CI: 1,12–1,65), jednak badania te charakteryzowały się dużą heterogenicznością wyników⁽⁵⁾. Dopiero bardziej szczegółowa ocena wyników w poszczególnych grupach wykazała, że ryzyko to jest odwrotnie proporcjonalne do okresu leczenia PPI; jest ono dwukrotnie większe w ciągu pierwszych 30 dni (OR = 1,92; 95% CI: 1,40–2,63), a potem maleje i jest tylko nieznacznie podwyższone. PPI powodują prawdopodobnie zespół przerostu bakteryjnego w żołądku, a zapalenie płuc jest wynikiem mikroaspiracji jego treści do układu oddechowego. Nie jest jednak znany mechanizm, dzięki któremu zjawisko to występuje jedynie na początku leczenia. Być może zależy to od hamowania

pomp protonowych w granulocytach obojętnochłonnych i cytotoksycznych limfocytach T, które upośledza ich funkcjonowanie, a dopiero po pewnym czasie organizm gospodarza wytwarza kompensacyjne mechanizmy obronne. Wszystko wskazuje na to, że wzmożona uwaga dotycząca możliwości wystąpienia zapalenia płuc powinna dotyczyć jedynie osób rozpoczynających leczenie za pomocą PPI.

Infekcja *Clostridium difficile*

W ostatnich latach wzrasta częstość infekcji *Clostridium difficile* u osób, u których nie stwierdza się typowych czynników ryzyka tego zakażenia, takich jak wcześniejsza antybiotykoterapia lub poważne choroby współistniejące. Wyjaśnieniem tego zjawiska może okazać się powszechne stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Wzrost pH umożliwia bowiem przetrwanie form wegetatywnych *C. difficile* w żołądku, co wyjaśnia skłonność do tej infekcji osób leczonych za pomocą PPI. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały nawet, że antybiotyki i PPI powodują podobne zmiany zapalne w jelicie, co oznacza, że mogą być uznane za równorzędne czynniki ryzyka⁽⁶⁾. Kilka badań obserwacyjnych oraz dwie metaanalizy potwierdziły 2–3-krotny wzrost ryzyka infekcji *C. difficile* u chorych leczonych PPI, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i poza szpitalami^(7,8). Jednak rola PPI w patogenezie infekcji *C. difficile* pozostaje kontrowersyjna – nie stwierdzono jednoznacznie, w jaki sposób leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku sprzyjają rozwojowi tego zakażenia.

Inne infekcje jelitowe

Zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku sprzyja rozrostowi flory bakteryjnej w jelicie cienkim i zwiększa podatność osób leczonych za pomocą PPI na szereg innych infekcji, w tym wywołanych przez bakterie *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* i *Listeria*. Przegląd systematyczny z 2011 roku wykazał, że ryzyko dotyczy przede wszystkim zakażenia pałeczkami *Salmonella* (ryzyko względne, RR = 4,2–8,3, dwa badania) oraz *Campylobacter jejuni* (RR = 3,5–11,7, cztery badania)⁽⁹⁾. Niekorzystnego efektu PPI nie obserwowano jedynie u osób w wieku powyżej 65 lat, prawdopodobnie ze względu na występowanie w tej grupie wiekowej innych czynników ryzyka infekcji jelitowych, w tym chorób przewlekłych oraz hipochlorhydrii spowodowanej zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka.

Sposoby zapobiegania powikłaniom infekcyjnym

Osoby przyjmujące PPI powinny być poinformowane o większej podatności na zapalenie płuc w pierwszym miesiącu ich stosowania oraz o możliwości wystąpienia biegunki bakteryjnej niezależnie od etapu leczenia. Chorzy przebywający w warunkach szpitalnych powinni

szczególnie przestrzegać mycia rąk i innych zasad higieny, jak również unikać spożywania ryzykownych potraw, takich jak słabo wypieczone mięso, niepasteryzowane mleko lub żywność przechowywana w temperaturze pokojowej, także w restauracjach szpitalnych. W przypadku konieczności stosowania antybiotyków PPI powinny być czasowo odstawione. Objawy dyspeptyczne należy leczyć niefarmakologicznie poprzez modyfikację stylu życia, ograniczenie używek i eliminację sytuacji stresowych lub za pomocą leków neutralizujących kwas solny w żołądku. Jednak w przypadkach wymagających stosowania PPI należy rozważyć leczenie „na żądanie”⁽⁹⁾. Podobne zalecenia dotyczą chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Szczególnie duże ryzyko powikłań infekcyjnych PPI występuje u osób podróżujących do regionów tropikalnych lub subtropikalnych. Od 2009 roku Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Podróży uważa leki z tej grupy za czynnik ryzyka „biegunki podróży” i zaleca codzienną chemioprophylaktykę w czasie wyjazdów do wybranych rejonów Ameryki Łacińskiej, Afryki i Azji Południowej⁽¹⁰⁾.

ZABURZENIA WCHEŁNIANIA SKŁADNIKÓW MINERALNYCH I WITAMIN

Żelazo

Kwas solny w żołądku jest niezbędny do wchłaniania żelaza niehemowego, umożliwia bowiem jego uwalnianie z soli zawartych w pokarmach. Jakkolwiek niedokrwistość z niedoboru żelaza może być następstwem hipochlorhydrii u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, po resekcji żołądka lub wagotomii pniowej, to jednak nie ma do tej pory przekonujących dowodów, że dochodzi do niej również w wyniku przewlekłego hamowania wydzielania kwasu solnego przez PPI⁽¹¹⁾. Co prawda istnieją doniesienia mówiące o obniżonym wchłanianiu żelaza wtórnym do leczenia PPI, jednak kliniczne znaczenie tego zjawiska wykazano jedynie u chorych z wrodzoną hemochromatozą, u których leczenie antysekrecyjne korzystnie zmniejszało roczne zapotrzebowanie na wykonywanie leczniczych upustów krwi⁽¹²⁾.

Wapń

Kwaśne pH w żołądku jest niezbędne również do enzymatycznego rozkładu kompleksów wapnia ze związkami organicznymi oraz jego uwalniania z trudno rozpuszczalnych soli wapniowych zawartych w pokarmie. Należałoby zatem oczekiwać, że zahamowanie wydzielania kwasu solnego przez PPI będzie utrudniać uwalnianie i wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym. Spośród 5 badań oceniających ostatnio efekt tych leków w 3 wykazano obniżenie stężenia wapnia we krwi, uznając, że jest on wynikiem zaburzeń wchłaniania⁽⁶⁾. Nie ma jednak pewności, że pośredni sposób oceny nie doprowadził do zbyt pochopnych wniosków o związku przyczynowo-skutkowym. Już dawno temu

wykazano bowiem, posługując się referencyjną metodą bezpośredniej oceny wchłaniania wapnia opartą na płukaniu przewodu pokarmowego, że pełna dawka PPI nie zmniejsza wchłaniania wapnia zawartego w mleku i serach⁽¹³⁾. Ten korzystny efekt może zależeć od obecności kwasów organicznych w przyjmowanych pokarmach, które zapewniają wystarczająco niskie pH dla jonizacji soli wapnia oraz jego prawidłowego wchłaniania w proksymalnym odcinku jelita czczego nawet przy całkowitej achlorhydrii w żołądku. Istotne znaczenie może mieć również fakt, że wapń zawarty w produktach mlecznych jest najlepiej wchłaniany w przewodzie pokarmowym⁽⁶⁾. W celu pełniejszej oceny wpływu PPI na gospodarkę wapniową w ustroju należy oczekiwać dalszych badań uwzględniających nie tylko efekt leków, ale także rolę posiłków o nieznacznie kwaśnym pH.

Witamina B₁₂

Powodem do obaw o niedobór witaminy B₁₂ u osób leczonych PPI jest fakt, że w pierwszym etapie jej wchłaniania w przewodzie pokarmowym niezbędne są kwas solny i pepsyna. Dzięki nim kobalamina zawarta w pokarmach jest uwalniana z połączeń z białkami. Można zatem przewidywać, że hipochlorhydria powstająca w przebiegu stosowania PPI będzie zaburzać proces trawienia związków witaminy B₁₂ w żołądku i osłabiać jej wchłanianie w końcowym odcinku jelita cienkiego, zmieniając skład flory bakteryjnej jelit. Dotychczasowe badania oceniające wpływ stosowania PPI na wchłanianie witaminy B₁₂ przyniosły jednak sprzeczne rezultaty i nie mogą być uznane za rozstrzygające. W związku z tym obecne stanowisko w tej sprawie może opierać się na opracowaniach przeglądowych – w dwóch opublikowanych w 2011 roku nie znaleziono podstaw dla obaw o rozwój istotnego klinicznie niedoboru witaminy B₁₂ u osób przewlekle leczonych PPI^(11,14). Zapewne największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego niedoboru dotyczy osób w starszym wieku, które powinny być leczone ze szczególną uwagą. Wydaje się jednak, że nawet w przypadku istnienia zaburzeń wchłaniania tej witaminy w trakcie leczenia PPI jej zapasy tkankowe zabezpieczają przed wystąpieniem neuropatii i niedokrwistości. Ważniejsze znaczenie może mieć jednak fakt, że nawet niewielki niedobór witaminy B₁₂ zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy, zanim dochodzi do pojawienia się innych klinicznych objawów niedoborowych⁽⁶⁾.

ZŁAMANIA KOŚCI

Sprzyjające warunki do rozwoju osteoporozy w trakcie leczenia PPI wynikają z kilku niezależnych mechanizmów. Pierwszym z nich jest hipergastrynemia, która prowadzi do nadmiernej stymulacji przytarczyc, wzrostu stężenia parathormonu we krwi i zwiększonej resorpcji kości. Zjawisko to zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach, jak dotąd nie ma jednak udowodnionego

znaczenia u ludzi⁽¹⁵⁾. Drugim mechanizmem jest upośledzenie wchłaniania witaminy B₁₂ spowodowane zahamowaniem wydzielania kwasu solnego w żołądku. Niedobór witaminy wpływa na proces tworzenia kości poprzez obniżenie aktywności osteoblastów i gęstości mineralnej kości oraz wzrost stężenia homocysteiny we krwi. Homocysteina upośledza proces tworzenia wiązań krzyżowych kolagenu, co osłabia strukturę kości w mechanizmie niezależnym od wpływu na ich gęstość mineralną. Niedobór witaminy B₁₂ prowadzi także do wystąpienia objawów neurologicznych, takich jak parestezje, zaburzenia czucia wewnętrznego i poczucia wibracji, które sprzyjają niekontrolowanym upadkom prowadzącym do złamań, szczególnie osób w starszym wieku. Wreszcie hipochlorhydria w następstwie stosowania PPI może prowadzić do zaburzeń uwalniania wapnia zjonizowanego z jego soli oraz połączeń z białkami zawartych w spożywanych pokarmach. Powoduje to upośledzenie wchłaniania wapnia, obniżenie jego stężenia we krwi i wtórną nadczynność przytarczyc⁽⁶⁾.

W 2006 roku w badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii po raz pierwszy wykazano wzrost ryzyka złamania szyjki kości udowej o 44% u kobiet po menopauzie leczonych PPI dłużej niż rok, a efekt ten wykazywał zależność zarówno od dawki tych leków, jak i długości okresu leczenia⁽¹⁶⁾. W późniejszym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Danii i dotyczącym populacji tego kraju potwierdzono umiarkowany wzrost ryzyka złamań u osób leczonych wcześniej PPI, jednak nie wykazano zależności tego zjawiska od długości leczenia⁽¹⁷⁾. Z kolei w badaniu populacyjnym wykonanym w Kanadzie stwierdzono zwiększone ryzyko złamań osteoporotycznych po 7 latach leczenia PPI (OR = 1,92; 95% CI: 1,16–3,18)⁽¹⁸⁾. Kolejne badania na ten temat przyniosły jednak uspokajające wyniki. Dwie metaanalizy wcześniejszych badań obserwacyjnych opublikowane w 2011 roku potwierdziły jedynie niewielki wzrost ryzyka złamania szyjki kości udowej w trakcie leczenia PPI, a wnioski były niepewne z powodu dużej niejednorodności wyników badań^(19,20). Najważniejsze wnioski przyniosło dopiero wielośrodkowe badanie CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), w którym 4512 osób zbadano po upływie 10 lat leczenia PPI. Okazało się, że stosowanie tej grupy leków nie nasiliło osteoporozy ani w kości biodrowej, ani w kościach kręgosłupa⁽²¹⁾. Oznacza to, że wpływ PPI na ryzyko złamań może zależeć od innych mechanizmów. Obecnie przeważa opinia, że osoby z już istniejącą osteoporozą mogą być leczone przewlekle za pomocą PPI, a obawa przed wystąpieniem złamań kości nie powinna wpływać na decyzję o rozpoczęciu ich stosowania, chyba że współlistnieją inne czynniki ryzyka⁽²²⁾. W badaniu kliniczno-kontrolnym z 2010 roku obejmującym ponad 33 tysięcy chorych wykazano, że zwiększone ryzyko złamania szyjki kości udowej dotyczy jedynie tych osób leczonych PPI, u których stwierdza się co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka (choroby nerek, leczenie

glikokortykosteroidami, nadużywanie alkoholu, cukrzyce lub zapalenie stawów)⁽²³⁾.

Sposoby zapobiegania złamaniom kości

Wobec wątpliwości dotyczących niekorzystnego wpływu PPI na układ kostny ze względów bezpieczeństwa proponuje się wprowadzenie prostych metod profilaktycznych. Ponieważ upośledzenie wchłaniania wapnia w trakcie leczenia PPI może zwiększyć ryzyko złamań kości, należy zwiększyć jego dzienną podaż, doradzając spożywanie wapnia rozpuszczalnego w wodzie lub mleka i serów w czasie posiłków bądź w dużym odstępie czasowym od porannej dawki PPI. Takie postępowanie jest zresztą uzasadnione z bardziej ogólnego powodu, ponieważ sposób odżywiania się większości osób dorosłych nie zaspokaja zapotrzebowania na wapń. Kierując się tym samym rozumowaniem, warto sprawdzać stężenie witaminy B₁₂ we krwi u osób starszych leczonych PPI, u których zwykle współistnieją różne czynniki ryzyka złamań kości⁽⁶⁾.

NOWOTWORY

Gastryna jest hormonem pobudzającym wzrost komórek nabłonkowych w żołądku, trzustce i jelicie grubym, dlatego naturalne są obawy o pronowotworowe działanie długotrwałej hipergastrynemii. Potwierdziło je badanie epidemiologiczne opublikowane w 1998 roku, które wskazywało na istnienie związku między podwyższonym stężeniem gastryny we krwi i wzrostem ryzyka raka jelita grubego u ludzi⁽²⁴⁾. Rezultatem tych obserwacji były kolejne badania o charakterze populacyjnym przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Holandii i Szwecji, w których oceniano ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w trakcie leczenia za pomocą PPI trwającego od jednego do pięciu lat – w żadnym z nich nie potwierdzono wcześniejszych obserwacji⁽²⁵⁻²⁷⁾. Wpływ hipergastrynemii na ryzyko raka jelita grubego może zależeć od jej stopnia oraz od rodzaju gastryny, który dominuje we krwi. U osób leczonych za pomocą PPI wzrasta głównie stężenie w pełni zsyntetyzowanej i zamidowanej gastryny, która wykazuje słabsze działanie troficzne, a hipergastrynemia jest zwykle jedynie umiarkowana^(28,29). Do tej pory nie było badań oceniających wpływ przewlekłego stosowania PPI na ryzyko rozwoju raka trzustki. Pojawiły się natomiast doniesienia wskazujące, że stosowanie tej grupy leków u chorych z zapaleniem trzonu żołądka i infekcją *H. pylori* sprzyja zanikowi błony śluzowej i zwiększa ryzyko raka żołądka. Obserwacje te nie znalazły jednak potwierdzenia w dwóch wieloletnich badaniach prospektywnych dotyczących omeprazolu (11 lat) i pantoprazolu (15 lat), w których w trakcie leczenia nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w błonie śluzowej żołądka, a częstość występowania i nasilenie zanikowego zapalenia żołądka były niewielkie^(28,29). Nie stwierdzono również na

tylko dużego wzrostu gęstości komórek ECL w żołądku, aby miał on prowadzić do powstawania rakowiaków tego narządu⁽²⁹⁾. Przewlekłe leczenie PPI jest jednak często związane z hiperplazją tych komórek, powstawaniem polipów hiperplastycznych lub polipów typu dna żołądka. Mimo że historia naturalna tych zmian w błonie śluzowej jest słabo poznana, to jednak dominuje przekonanie, że nie zwiększają one ryzyka rozwoju nowotworów żołądka⁽⁶⁾.

Sposoby zapobiegania nowotworom

Jedynym znanym sposobem postępowania profilaktycznego u osób przewlekłe stosujących PPI, które może zmniejszyć ryzyko rozwoju nowotworu, jest eradykacja *H. pylori* w żołądku. Wykazano, że takie postępowanie zmniejsza nasilenie zmian zapalnych w błonie śluzowej i prowadzi do regresji zmian zanikowych zarówno w trzonie, jak i w okolicy przedodźwiernikowej żołądka⁽²⁹⁾. Z tego względu eradykacja *H. pylori* jest nadal zalecana u osób rozpoczynających przewlekłe leczenie za pomocą PPI⁽³⁰⁾.

EFEKTY UBOCZNE WYMAGAJĄCE ODSTAWIENIA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

NADWRAŻLIWOŚĆ NA LEKI

Inhibitory pompy protonowej u niewielkiej części chorych (poniżej 2%) mogą spowodować bóle głowy lub objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, biegunkę), które zwykle nie powodują konieczności zakończenia leczenia. Objawy te mają charakter przejściowy albo ustępują po zamianie leku na inny, pochodzący z tej samej grupy⁽²²⁾. Warto jednak pamiętać, że objawy dyspeptyczne mogą być także pierwszym objawem nadwrażliwości na PPI przebiegającej pod postacią ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. W tych przypadkach lek działa jak hapten, przyłącza się do błony podstawnej cewek nerkowych i powoduje powstawanie autoprzeciwciał. W przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2007 roku przeanalizowano 64 przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, które wystąpiło w trakcie leczenia wszystkimi znanymi do tej pory PPI⁽³¹⁾. Ustalono, że powikłanie to nie zależy od dawki leków, ustępuje po ich odstawieniu i pojawia się ponownie w przypadku ich kolejnego użycia. Analiza objawów klinicznych wykazała, że do najczęstszych należały objawy dyspeptyczne (nudności, brak apetytu) i ogólne złe samopoczucie, czyli objawy, które zwykle są powodem stosowania tej grupy leków, co może być powodem istotnych trudności diagnostycznych. Częstość występowania śródmiąższowego zapalenia nerek po PPI nie jest duża (1 przypadek/12 500 chorych/rok), ale od czasu pierwszej publikacji przeglądowej opisano

22 nowe przypadki, co pozwala na stwierdzenie, że PPI są grupą leków, która najczęściej powoduje to powikłanie^(32,33). Mimo że zmiany w nerkach są potencjalnie odwracalne, to warunkiem ich ustępowania jest odstawienie leku w odpowiednim czasie, co może być trudne ze względu na niecharakterystyczny obraz kliniczny. W przeciwnym razie mogą one doprowadzić do niewydolności nerek i konieczności podjęcia dializoterapii. U około 40% chorych stwierdza się podwyższone stężenie kreatyniny we krwi.

PPI wymieniane są w gronie 150 leków będących potencjalną przyczyną ostrego zapalenia trzustki. Choć dokładny mechanizm tego powikłania nie jest znany, pod uwagę bierze się reakcję nadwrażliwości na leki z tej grupy, czyli mechanizm autoimmunologiczny. W kliniczno-kontrolnym badaniu przeprowadzonym w Szwecji i obejmującym 2,2 mln mieszkańców tego kraju zbadano czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki ze szczególnym uwzględnieniem chorób przewodu pokarmowego oraz sposobów ich leczenia. Wykazano ponad 3-krotny wzrost ryzyka tego zapalenia u osób aktualnie leczonych za pomocą PPI (OR = 3,2, 95% CI: 1,4–7,4), było ono też proporcjonalne do dawki tych leków⁽³⁴⁾. Niemniej przedstawione wyniki należy traktować z dużą ostrożnością, ponieważ cytowane badanie obserwacyjne nie może potwierdzić związku przyczynowo-skutkowego, a wyniki innych badań na ten temat pozostają rozbieżne. Warto jednak zachować czujność u osób rozpoczynających stosowanie PPI, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki jest największe w pierwszym tygodniu leczenia⁽³⁴⁾.

HIPOMAGNEZEMIA

Od 2006 roku do tej pory opisano 36 przypadków obniżenia stężenia magnezu we krwi, które wystąpiło w trakcie leczenia różnymi dostępnymi na rynku PPI⁽³⁵⁾. Analiza wszystkich przypadków wykazała, że jeżeli raz wystąpi hipomagnezemia, to utrzymuje się nawet mimo zamiany na inny preparat z tej grupy. Czas potrzebny do jej wystąpienia wynosił średnio 5,5 roku, ale wahał się od 14 dni do 13 lat leczenia. We wszystkich przypadkach stwierdzano wyraźne obniżenie stężenia magnezu we krwi (zwykle poniżej 0,22 mmol/l), które w większości przypadków ustępowało zwykle po 4 dniach od odstawienia PPI. U 70% chorych pojawiało się ponownie po upływie 4 dni od kolejnego zastosowania tych leków. Nie potwierdzono zależności między ryzykiem wystąpienia hipomagnezemia i równoczesnym stosowaniem diuretyków, współistnieniem nadciśnienia tętniczego ani wiekiem chorych. Wykazano natomiast, że obniżenie stężenia magnezu we krwi nie występuje w trakcie stosowania inhibitorów receptorów histaminowych H₂⁽³⁶⁾.

Większość opisanych przypadków hipomagnezemia rozpoznano na podstawie występowania objawów neurologicznych, nerwowo-mięśniowych, kardiologicznych

lub metabolicznych, chociaż zwykle pierwszym sygnałem obserwowanym przez klinicystów była wtórna hipokalcemia. Nie można jednak wykluczyć, że część przypadków może przebiegać bezobjawowo, tym bardziej że w trakcie leczenia nie oznacza się stężenia magnezu we krwi. Rutynowe wykonywanie tego badania wydaje się nieuzasadnione i powinno ograniczać się do osób obciążonych przewlekłymi chorobami. W przypadku braku objawów klinicznych o rozpoznaniu hipomagnezemia zwykle decyduje przypadek⁽³⁷⁾.

Prawidłowe postępowanie w razie stwierdzenia hipomagnezemia w czasie stosowania PPI powinno opierać się na trzech zasadach. Pierwszą z nich jest odstawienie tych leków, które powinno doprowadzić do szybkiej normalizacji zaburzeń elektrolitowych w trakcie suplementacji wapnia i magnezu. Drugą jest monitorowanie stężenia magnezu we krwi, najlepiej połączone z oznaczeniem jego wydalania z moczem, w celu kontroli stopnia zdrowienia oraz upewnienia się co do prawidłowej retencji magnezu w kanalikach nerkowych. Trzecia zasada dotyczy zamiany leczenia antysekrecyjnego na inhibitory receptorów H₂⁽³⁸⁾. Jedynie w przypadku ich niewystarczającej skuteczności można wypróbować mniejszą dawkę PPI niż poprzednio lub leczenie metodą „na żądanie”. W wybranych przypadkach przydatne może być badanie stężenia magnezu w moczu, ponieważ obniżenie jego wydalania występuje wcześniej niż spadek stężenia we krwi⁽³⁹⁾. Suplementacja elektrolitów powinna zakończyć się po uzyskaniu normalizacji stężenia magnezu.

Nie jest znany mechanizm, który leży u podłoża hipomagnezemia w przebiegu leczenia PPI. Wchłanianie magnezu w przewodzie pokarmowym odbywa się za pośrednictwem jego biernej dyfuzji przez ścianę jelita zgodnie z gradientem stężeń lub aktywnie przez kanały TRPM6 i TRPM7⁽⁴⁰⁾. Być może hipomagnezemia jest wynikiem rzadkiej reakcji o charakterze idiosynkrazji lub interakcji PPI z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego zjawiska. Brak rozeznania w tej sprawie uniemożliwia identyfikację osób zagrożonych. W związku z tym lekarze powinni pamiętać o możliwości wystąpienia tego powikłania i odstawiać PPI u osób z obniżonym stężeniem magnezu we krwi, u których nie ma zespołu złego wchłaniania ani wykładników upośledzonej funkcji nerek.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Wocial T, Bartnik W, Bartosz K i wsp.: Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Gastroenterologia Kliniczna* 2009; 1: 1–6.
2. Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G.: Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.

3. Metz D.C., Inadomi J.M., Howden C.W. i wsp.: On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 642–653.
4. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W. i wsp.: Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310–319.
5. Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M.: Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 1165–1177.
6. Yang Y.X., Metz D.C.: Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010; 139: 1115–1127.
7. Dial S., Delaney J.A.C., Barkun A.N., Suissa S.: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989–2995.
8. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P.: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2047–2056.
9. Bavishi C., DuPont H.L.: Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1269–1281.
10. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J. i wsp.: Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J. Travel. Med.* 2009; 16: 149–160.
11. Sheen E., Triadafilopoulos G.: Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 931–950.
12. Hutchinson C., Geissler C.A., Powell J.J., Bomford A.: Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56: 1291–1295.
13. Serfaty-Lacroisniere C., Wood R.J., Voytko D. i wsp.: Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J. Am. Coll. Nutr.* 1995; 14: 364–368.
14. Lodato F., Azzaroli F., Turco L. i wsp.: Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24: 193–201.
15. Mizunashi K., Furukawa Y., Katano K., Abe K.: Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif. Tissue Int.* 1993; 53: 21–25.
16. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C.: Long-term proton-pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
17. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.: Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif. Tissue Int.* 2006; 79: 76–83.
18. Targownik L.E., Lix L.M., Metce C.J. i wsp.: Use of a proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–326.
19. Kwok C.S., Nijjar R.S., Loke Y.K.: Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2011; 34: 47–57.
20. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S. i wsp.: Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1209–1218.
21. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. i wsp.: The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1361–1369.
22. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328.
23. Corley D.A., Kubo A., Zhao W., Quesenberry C.: Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonist are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93–101.
24. Thorburn C.M., Friedman G.D., Dickinson C.J. i wsp.: Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275–280.
25. Yang Y.X., Hennessy S., Probert K. i wsp.: Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 748–754.
26. van Soest E.M., van Rossum L.G.M., Dieleman J.P. i wsp.: Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 966–973.
27. Robertson D.J., Larsson H., Friis S. i wsp.: Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007; 133: 755–760.
28. Klinkenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. i wsp.: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661–669.
29. Brunner G., Athmann C., Schneider A.: Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 37–47.
30. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: European Helicobacter Study Group: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florance Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
31. Sierra F., Suarez M., Rey M., Vela M.F.: Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 545–553.
32. Simpson I.J., Marshall M.R., Pilmore H. i wsp.: Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology* 2006; 11: 381–385.
33. Härmark L., van der Wiel H.E., de Groot M.C.H., van Grootheest A.C.: Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 819–823.
34. Sundström A., Blomgren K., Alfredsson L., Wiholm B.E.: Acid suppressing drugs and gastroesophageal reflux disease as a risk factors for acute pancreatitis – result from Swedish Case-Control Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006; 15: 141–149.
35. Hess M.W., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M., Drenth J.P.H.: Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 405–413.
36. François M., Lévy-Bohbot N., Caron J., Durlach V.: [Chronic use of proton-pump inhibitors associated with giardiasis: a rare cause of hypomagnesemic hypoparathyroidism?] *Ann. Endocrinol. (Paris)* 2008; 69: 446–448.
37. Mackay J.D., Bladon P.T.: Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010; 103: 387–395.
38. Björnsson E., Abrahamsson H., Simrén M. i wsp.: Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 945–954.
39. Fleming C.R., George L., Stoner G.L. i wsp.: The importance of urinary magnesium values in patients with gut failure. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 21–24.
40. Quamme G.A.: Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 230–235.