

Bezpieczeństwo terapii inhibitorami pompy protonowej

Safety of proton pump inhibitor therapy

dr n. med. Halina Szymczyk

specjalista chorób wewnętrznych

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Waldemar A. Turski

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 15.09.2015

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, działania niepożądane, długotrwała terapia.

Streszczenie: Choroby związane ze zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku należą ostatnio do jednych z najczęstszych powodów zgłaszania się pacjentów do lekarza. Obecnie najsilniejszymi i szeroko stosowanymi lekami hamującymi wydzielanie żołądkowe są inhibitory pompy protonowej (H⁺/K⁺ ATP-azy) w komórkach okładzinowych. Leki te podawane w dawkach standardowych skutecznie zmniejszają podstawowe oraz stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku. Ze względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo są one teraz jednymi z najszerzej stosowanych leków. Powodują szybkie ustąpienie dolegliwości u największego odsetka chorych. Właściwości te oraz korzystny profil farmakologiczny sprzyjają ich powszechnemu stosowaniu nie tylko w terapii krótkotrwałej, ale również przewlekłej. Długotrwałe podawanie inhibitorów pompy protonowej zwiększa możliwość wystąpienia istotnych działań niepożądanych, obejmujących zaburzenia wchłaniania witamin i mikroelementów, ryzyko powikłań infekcyjnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, śródmiąższowe zapalenie nerek, rozwój osteoporozy czy następstwa wtórnej hipergastrynemii. Na podstawie prowadzonych badań oceniających możliwość wystąpienia tych działań ubocznych opracowane zostały wskazania i proste algorytmy postępowania w stosowaniu tych leków. Pozwala to maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo terapii inhibitorami pompy protonowej, bez konieczności rezygnowania z ich stosowania u chorych narażonych na wystąpienie powikłań polekowych, uzyskujących korzyści podczas leczenia uciążliwych schorzeń.

Key words: proton pump inhibitors, side effects, long-term therapy.

Abstract: Diseases associated with the increased secretion of hydrochloric acid in the stomach are among the most common reasons for patients' reporting to the doctor. Currently, proton pump inhibitors (H⁺/K⁺ ATP) in parietal cells are the strongest and the most widely used drugs which stop gastric secretion. These drugs administered in standard doses are effective in reducing both basic and stimulated acid secretion in the stomach. Due to many years of clinical experience confirming their efficiency and safety they are now among the most widely used drugs. They cause rapid relief of symptoms in the largest proportion of patients. These properties and beneficial pharmacological profile contribute to their widespread application not only in a short-term therapy but also in a chronic one. Long-term administration of proton pump inhibitors increases the possibility of the occurrence of significant adverse events, including malabsorption of vitamins and microelements, the risk of infectious complications of respiratory and gastrointestinal tract, interstitial nephritis, osteoporosis or the consequences of secondary hypergastrinemia. On the basis of the conducted studies evaluating possibility for these side effects, orders and simple algorithms in the use of these drugs have been developed. This allows to maximize the safety of the therapy with proton pump inhibitors without necessity to stop their usage in patients exposed to the occurrence of drug-induced complications, who benefit from the treatment of the disruptive disorders.

Wprowadzenie

Choroby przewodu pokarmowego związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku stanowią obecnie istotny problem zdrowotny.

Kwas solny warunkuje prawidłowe trawienie pokarmów, a także stanowi ważną barierę ochronną organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Przed jego szkodliwym działaniem na błonę śluzową przewodu pokarmowego chronią obecne w organizmie mechanizmy obronne, jak np. zapobieganie cofaniu się treści żołądkowej do przełyku dzięki odpowiedniemu napięciu dolnego zwieracza przełyku, czy wydzielanie śluzu lub jonów wodorowęglanowych przez komórki żołądka [1,2].

Jeżeli ta naturalna równowaga zostanie zaburzona, dochodzi do wystąpienia zmian o charakterze zapalnym oraz owrzodzeń błony śluzowej żołądka, dwunastnicy czy przełyku. Skuteczne zapobieganie i leczenie tych stanów polega na hamowaniu wydzielania kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka.

Na początku lat 70. zaczęto stosować leki blokujące receptory histaminowe typu 2 (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna, nizatydyna). Hamują one receptory H₂ na powierzchni komórki okładzinowej i skutecznie tłumią wydzielanie kwasu, zależnie od zastosowanej dawki [3,4].

Jednakże większym osiągnięciem było odkrycie w 1973 r. ATP-azy wodorowo-potasowej (H⁺/K⁺-ATP-azy) – pompy protonowej, odpowiadającej za wymianę jonów potasowych na wodorowe, wydzielanych do światła żołądka [5]. Pozwoliło to, kilka lat później, zsyntetyzować substancje bezpośrednio blokujące wydzielanie kwasu w żołądku przez zahamowanie aktywności H⁺/K⁺-ATP-azy [6]. Pierwszym lekiem o takim działaniu był omeprazol, który został zarejestrowany w Stanach

Zjednoczonych w 1988 r. Zapoczątkował on proces syntetyzowania nowych leków z tej grupy; kolejno wprowadzono do terapii lansoprazol (1995 r.), rabeprazol (1999 r.), pantoprazol (2000 r.) i esomeprazol (2001 r.) [7]. Substancje te różnią się od pierwowzoru swoimi właściwościami farmakologicznymi, mimo takiego samego mechanizmu działania.

Inhibitory pompy protonowej (IPP) skuteczniej niż antagoniści receptora histaminowego typu 2 hamują wydzielanie jonów wodorowych, pozwalają uzyskać stabilne pH w żołądku i nie wywołują zjawiska tachyfilaksji. Działają najsilniej i najdłużej, przy dobrej tolerancji ze strony chorego oraz rzadko wywołują działania uboczne. Uznawane są za leki względnie bezpieczne przy krótkotrwałej terapii. Wszystkie te fakty powodują, że coraz częściej IPP stosowane są przewlekłe w celu stałej kontroli objawów chorobowych. Jednak podobnie jak każdy lek podawany długotrwale, inhibitory pompy protonowej również obciążone są zwiększonym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych działań ubocznych. Systematycznie prowadzone badania obserwacyjne oceniające to ryzyko, jak i konieczność przerwania terapii dają niejednoznaczne wyniki [2,8].

Wiedza na temat właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych inhibitorów pompy protonowej, jak również dotycząca wskazań, interakcji i potencjalnych działań niepożądanych, ułatwia podjęcie decyzji o bezpiecznym rozpoczęciu oraz kontynuowaniu farmakoterapii u internistycznych pacjentów cierpiących na wiele schorzeń.

Mechanizm działania i właściwości farmakologiczne

Wszystkie obecnie stosowane inhibitory pompy protonowej są pochodnymi benzimidazolu; różnią się nieznacznie masą cząsteczko-

wą oraz obecnością różnych podstawników przy jego pierścieniu. Są one prolekami ulegającymi aktywacji w środowisku kwaśnym. Po wchłonięciu w jelitach leki dyfundują do kanałków komórek okładzinowych. Tutaj zostają aktywowane przez cykliczny tetrametr sulfonamidowy, po czym łączą się kowalencyjnie z grupą sulfhydrylową cysteiny ATP-azy wodorowo-potasowej, nieodwracalnie ją unieczynniając. Przez zablokowanie końcowego etapu powstawania kwasu solnego skutecznie hamują jego wydzielanie (niezależnie od czynników pobudzających), przez 24-48 godz. od podania leku, gdyż ponowna jego produkcja możliwa jest dopiero po zsyntetyzowaniu nowej cząsteczki pompy protonowej i wbudowaniu jej do kanałków wydzielniczych błony komórkowej komórki okładzinowej [2,4,9].

IPP mają krótki czas połowicznego rozpadu (0,5-2 godz.), szybko wchłaniają się w początkowym odcinku jelita cienkiego i łączą (w ponad 90%) z białkami osocza. Łatwo poddają się zjawisku pierwszego przejścia przez wątrobę i metabolizmowi wątrobowemu przy udziale układu enzymatycznego cytochromów różnych wariantów. W ok. 80% ulegają eliminacji przez nerki w postaci nieaktywnych metabolitów, a pozostała ilość wydalana jest z żółcią [9]. Posiadają nieistotny klirens nerkowy. Z tego względu u chorych z niewydolnością nerek nie dochodzi do kumulacji leku i nie jest konieczna redukcja dawki. Natomiast powinna ona zostać rozważona w przypadku ciężkiego upośledzenia wydolności wątroby. Stosowane są głównie doustnie (w razie potrzeby dożylnie). Aby zapewnić maksymalne hamowanie kwasu solnego, powinny być podawane ok. 0,5-1 godz. przed posiłkiem (najlepiej przed śniadaniem). Stałe zahamowanie w ok. 70% pomp protonowych wymaga podawania jednej dawki dobowej przez 2-5 dni. IPP hamują wydzielanie kwasu zarówno

na czczo, jak i po posiłku. Podawane w dawkach standardowych blokują ponad 90% dobowego wydzielania kwasu [2,4]

Obecnie stosowane inhibitory pompy protonowej wykazują pewne różnice.

OMEPRAZOL

Jest mieszaniną izomerów prawoskrętnych (R) i lewoskrętnych (L), metabolizowaną przy udziale przez podjednostki CYP2C19/CYP3A4 cytochromu P450. Okres połowicznego rozpadu we krwi omeprazolu wynosi 0,5-1 godz., a biodostępność po podaniu doustnym stanowi 40-65%, zależnie od zastosowanej dawki. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1-3 godz. [3,4,10].

LANZOPRAZOL

Jedyny IPP wydalany z żółcią w ok. 70%, przez co wymaga weryfikacji dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz w podeszłym wieku. Metabolizowany jest przy udziale przez podjednostki CYP2C19/CYP3A4 cytochromu P450. Jego okres połowicznego rozpadu we krwi wynosi 1-2 godz., a biodostępność po podaniu doustnym przekracza 80%. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1,3-2,2 godz. Zsyntetyzowano jego enancjomer – dekslanzoprazol, który w porównaniu do pierwowzoru wykazuje większą skuteczność terapeutyczną [3,4,9,10].

PANTOPRAZOL

Ma mniejsze niż pozostałe IPP powinowactwo do układu cytochromów w wątrobie. Najwolniej ulega aktywacji ze względu na znaczną stabilność chemiczną. Podlega częściowemu metabolizmowi przez sulfotransferazę, nienależącą do układu cytochromu P450, ale może być metabolizowany przy udziale CYP3A4/CYP2C19. Jego okres połowicznego rozpadu we krwi wynosi 1-1,9 godz., biodostępność po podaniu doustnym – ponad 70%,

a maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2-4 godz. Wykazano, że lek ten słabo wchodzi w interakcje z innymi lekami [3,4,10].

RABEPRAZOL

W porównaniu do pozostałych IPP, rabeprazol jest najmniej stabilny, ulega szybszej przemianie do formy aktywnej, w konsekwencji wcześniej blokuje pompy protonowe, lecz wykazuje krótszy okres działania. Ponadto może wpływać korzystnie na wydzielanie w żołądku śluzu, pełniącego funkcje ochronne, jak też jego jakość. Podlega on głównie przemianom nieenzymatycznym, w mniejszym stopniu może być metabolizowany przy udziale przez podjednostki CYP2C19/CYP3A4 cytochromu P450. Okres jego połowicznego rozpadu we krwi wynosi 1-2 godz., a biodostępność po podaniu doustnym – ok. 50%. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po ok. 3 godz. Jako jedyny IPP nie ulega zjawisku pierwszego przejścia przez wątrobę [3,4,8-12].

ESOMEPRAZOL

To pierwszy IPP występujący w postaci optycznego (S-izomer), lewoskrętnego izomeru omeprazolu, aktywniejszego biologicznie. Jest on słabą zasadą, osiąga więc duże stężenie w kwaśnym środowisku, gdzie jest uaktywniany i nieodwracalnie wiąże się z pompą protonową. Modyfikacja cząsteczki leku zwiększyła jego skuteczność kliniczną, gdyż wykazuje on większą biodostępność i mniejsze interakcje z innymi lekami. Metabolizowany jest przy udziale przez podjednostki CYP3A4/CYP2C19 cytochromu P450. Okres połowicznego rozpadu we krwi wynosi 1,5 godz., biodostępność po podaniu doustnym znacznie przekracza 80%. Już po podaniu pierwszej dawki dobowej osiąga 64% w postaci niezmienionej. Obok standardowych wskazań zalecany jest również w przypadku nietolerancji lub braku

efektu terapeutycznego podczas stosowania omeprazolu lub innych IPP [3,4,13].

TENATOPRAZOL

Jest nowym IPP, pochodną imidazopirydynową. Różni się od pozostałych budową strukturalną. Wykazuje dłuższy okres półtrwania (do 7 godz.) i silniejszy wpływ na nocne wydzielanie kwasu solnego [14].

ILAPRAZOL

Jest słabiej poznanym IPP, obecnie pozostającym w trakcie badań klinicznych [15].

Wskazania do stosowania

Główne wskazania do stosowania inhibitorów pompy protonowej to:

- choroba refluksowa przełyku
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
- eradykacja *Helicobacter pylori*
- niediagnozowana dyspepsja bez objawów alarmowych u osób w wieku poniżej 45. r.ż.
- zespół Zollingera i Ellisona
- zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)
- zapobieganie nawrotom krwawienia z wrzodu po leczeniu endoskopowym.

Wszystkie IPP stosuje się zwykle rano, na czczo, raz dziennie. Od tej reguły są jednak odstępstwa – ze względu na potrzeby terapeutyczne [16].

Choroba refluksowa przełyku

Obecnie należy do najczęstszych zaburzeń przewodu pokarmowego. Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego stanowią podstawę terapii. Najszybsze ustąpienie dolegliwości u znacznego odsetka chorych powodują inhibitory pompy protonowej [17].

Większość chorych wymaga jednak długotrwałego stosowania tych leków. Obecnie zalecanym sposobem postępowania jest rozpoczęcie od dawki leku najsilniej hamującej wydzielanie kwasu. Następnie po opanowaniu objawów – stosuje się stopniową redukcję jego dawki lub zamianę na lek o innym mechanizmie działania (tzw. metoda krok w dół) [18]. W leczeniu długotrwałym należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę codziennie bądź tylko doraźnie.

W leczeniu choroby refluksowej przetyku dawki IPP równoważne dla 20 mg omeprazolu to: 20 mg rabeprazolu, 40 mg esomeprazolu, 30 mg lanzoprazolu i 40 mg pantoprazolu [13,16].

W typowych przypadkach lek należy stosować raz dziennie na czczo przez 2-4 tygodni. W razie nieskuteczności leczenia dawkę IPP można podwoić, przy czym wieczorną dawkę należy podawać minimum 30 min przed posiłkiem [19,20].

Choroba wrzodowa

Jest jedną z częstszych chorób przewodu pokarmowego, choruje na nią ok. 10% dorosłych. W leczeniu choroby wrzodowej niepowikłanej, u chorych bez infekcji *H. pylori*, skuteczne leczenie IPP trwa 4-8 tygodni. Leki stosowane są zwykle raz dziennie rano, przed śniadaniem w dawkach standardowych: 20 mg omeprazolu i rabeprazolu, 30 mg lanzoprazolu oraz 40 mg pantoprazolu i esomeprazolu [13,16].

ERADYKACJA *HELICOBACTER PYLORI*

Infekcja *H. pylori* stanowi jedną z najczęstszych przyczyn powstania wrzodów żołądka i dwunastnicy. Bakteria ta może przetrwać w kwaśnym środowisku żołądka dzięki bakteryjnej ureazie, która rozkładając mocznik, wytwarza jony amonowe, neutralizujące kwas solny. W Polsce bakteria ta występuje u ponad 80%

dorosłych, ponieważ łatwo dochodzi do infekcji, głównie drogą pokarmową w dzieciństwie [16].

Określone zostały wskazania do rozpoczęcia leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u dorosłych:

- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy – aktywna, nieaktywna i powikłana
- chłoniak typu MALT
- zanikowe zapalenie żołądka
- stan po resekcji żołądka z powodu raka
- krewni I. stopnia chorych na raka żołądka
- dyspepsja niediagnostowana lub czynnościowa
- długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej
- planowane dłuższe leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna
- niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza
- niedobór witaminy B12
- życzenie wyrażane przez pacjenta [21].

Istnieją różne schematy leczenia przeciwbakteryjnego, w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej podawanym 2 x dziennie w dawkach standardowych, by zwiększyć skuteczność terapii eradykacyjnej. Zalecenia Maastricht IV/Florencja obejmują:

- na obszarach z małą opornością na klarytromycynę stosowanie terapii standardowej – trójskładnikowej, zawierającej klarytromycynę; alternatywą dla niej może być terapia poczwórna zawierająca bizmut
- na obszarach z dużą opornością na klarytromycynę (w tym w Polsce) zalecane leczenie empiryczne to poczwórna terapia z bizmutem (IPP w dawce standardowej 2 x dziennie, cytrynian bizmutu 2-4 x dziennie, tetracyklina 4 x 500 mg i metronidazol 3 x 500 mg przez 10-14 dni);
- jeżeli to leczenie jest niemożliwe, zalecana jest terapia sekwencyjna (IPP w dawce stan-

dardowej 2 x dziennie oraz amoksycylina 2 x 1 gram przez 5 dni, następnie kolejne 5 dni: IPP w dawce standardowej 2 x dziennie, klarytromycyna 2 x 500 mg i metronidazol/ /lub tynidazol 2 x 500 mg) bądź poczwórna bez bizmutu (IPP w dawce standardowej 2 x dziennie, amoksycylina 2 x 1 gram; klarytromycyna 2 x 500 mg i metronidazol /lub tynidazol 2 x 500 mg przez 14 dni)

- w Polsce alternatywą jest również terapia potrójna bez klarytromycyny, zawierająca IPP w dawce standardowej 2 x dziennie, amoksycylina 2 x 1 gram i metronidazol 2 x 500 mg przez 10-14 dni;
- leczenie drugiego wyboru obejmuje terapię poczwórną z bizmutem, terapię sekwencyjną lub terapię potrójną opartą na lewofloksacynie (IPP w dawce standardowej 2 x dziennie, amoksycylina 2 x 1 gram, lewofloksacyna 2 x 250 mg przez 10 dni).

Wśród zaleceń, ze względu na wygodę stosowania dla pacjenta, znalazł swoje miejsce złożony lek – do terapii poczwórnej z bizmutem, zawierający w jednej kapsułce 140 mg cytrynianu bizmutu, 125 mg tetracykliny i 125 mg metronidazolu [21].

DYSPEPSJA

Leczenie dyspepsji obejmuje różne metody postępowania, gdyż żadna nie jest skuteczna u wszystkich chorych. Jedną z nich jest stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego przez inhibitory pompy protonowej podawane w małych dawkach lub doraźnie [16,22]. U chorych, którzy nie uzyskali poprawy po leczeniu standardowym zalecana jest eradykacja *H. pylori*, która przynosi korzyści u ok. 9% chorych [23].

ZESPÓŁ ZOLLINGERA I ELLISONA

To zespół, w którym występują: guz produkujący gastrynę (*gastrinoma*) oraz uporczy-

we nawracające owrzodzenia trawienne. Jest przyczyną trudnej do leczenia choroby wrzodowej, przebiegającej z mnogimi wrzodami, często o nietypowej lokalizacji. Podjęte leczenie ma na celu wygojenie wrzodów i operacyjne usunięcie *gastrinoma*. Leczenie antysekrecyjne obejmuje podawanie inhibitorów pompy protonowej w dawkach zmniejszających wydzielanie kwasu solnego do < 10 mmol/ /godz. Na przykład dawka omeprazolu waha się w przedziale 60-120 mg/d [16].

TERAPIA NLPZ

Przewlekłe stosowanie NLPZ powoduje powstawanie wrzodów żołądka i dwunastnicy oraz zwiększa ryzyko ich powikłań w postaci perforacji lub krwawienia.

U chorych z ≥ 2 czynnikami zwiększonego ryzyka uszkodzeń błony śluzowej żołądka (tj.: wiek > 60 lat, przebyty wrzód lub krwawienie, ciężkie choroby, równoczesne przyjmowanie kilku NLPZ lub dużych dawek tych leków, leczenie sterydami albo lekami antykoagulacyjnymi, zakażenie *H. pylori*) zaleca się równoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej 1x dziennie w dawkach standardowych [16,19].

KRWAWIENIA Z GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Po zatrzymaniu krwawienia z niszy wrzodowej metodą endoskopową zalecane jest stosowanie IPP jednorazowo w dawce 80 mg dożylnie, a potem 8 mg/godz. przez 3 dni. Wykazano również możliwość stosowania esomeprazolu we wlewie przez 3 dni, a następnie doustnie w dawce 2 x 40 mg przez 11 dni oraz 1 x 40 mg do 28. dnia leczenia. Dobre wyniki uzyskano też stosując IPP drogą doustną (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) [24].

IPP znalazły także swoje miejsce w leczeniu w warunkach intensywnej terapii. Zaleca-

ne są w celu zapobiegania skutkom uogólnionego stresowego uszkodzenia błony śluzowej żołądka oraz krwawieniom w czasie intensywnej terapii przeciwzakrzepowej podczas zabiegów kardiologii inwazyjnej oraz w prewencji zachyłstowego zapalenia płuc. Najczęściej podawany jest drogą dożylną omeprazol lub esomeprazol oraz sporadycznie lanzoprazol [25].

Działania niepożądane

Inhibitory pompy protonowej stosowane krótkotrwale są lekami dobrze tolerowanymi, zwykle nie powodują działań niepożądanych. W niewielkim odsetku 1-5% mogą występować łagodne objawy niepożądane obejmujące: ból głowy, nudności, bóle brzucha, biegunki lub zaparcia, nadmierne wytwarzanie gazów oraz wysypkę skórna [2,10].

Terapia przewlekła IPP zwiększa ryzyko wystąpienia istotnych działań ubocznych, które niekiedy mogą zmuszać do przerwania terapii tymi lekami. Występowanie niektórych z nich znalazło swe ewidentne potwierdzenie w prowadzonych badaniach klinicznych. Inne z kolei, mimo istniejących przesłanek, nie potwierdziły związku przyczynowo-skutkowego. Istnieją jednak doniesienia o potencjalnych zagrożeniach dla organizmu, które w prowadzonych obserwacjach nadal dają niejednoznaczne wyniki.

Długotrwałe stosowanie IPP powoduje utrzymujący się stale wzrost pH w żołądku, który stymuluje wydzielanie gastryny. Hipergastrynemia wiąże się z możliwością wystąpienia hiperplazji komórek ECL (*enterochromaffin-like cells*), rozwoju rakowiaka oraz powstawania polipów [8,26]. Potwierdzono możliwość występowania hiperplazji ECL oraz 4-krotnie zwiększone ryzyko występowania polipów dna żołądka. Ryzyko to dotyczy terapii trwających dłużej niż rok i jest wprost proporcjonalne do czasu trwania leczenia

[27]. Nie potwierdzono natomiast występowania u ludzi guzów o charakterze rakowiaków, mimo nagłych doniesień wynikających z badań doświadczalnych, wykazujących występowanie rakowiaków u 40% badanych szczurów [10,28].

Przewlekła hipochlorhydria, znosząc ochronne działanie kwasu solnego na rozwój bakterii chorobotwórczych, może doprowadzić do powstania powikłań infekcyjnych płuc i przewodu pokarmowego. Zaobserwowano zwiększone ryzyko pozaszpitalnych oraz szpitalnych zapaleń płuc u chorych bez niedoborów odpornościowych, przewlekle przyjmujących IPP, wywoływane przez bakterie tlenowe i beztlenowe, najczęściej *Stomatococcus*, *Streptococcus* i *Neisseria* [29,30]. Zwiększona jest także podatność na infekcje jelitowe, wywoływane przez *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* i *Listeria* [9,31,32].

Niskie pH soku żołądkowego odgrywa istotną rolę we wchłanianiu ważnych dla organizmu witamin i pierwiastków. Potwierdzono związek stosowania IPP ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B₁₂, głównie podczas długotrwałej terapii wymagającej suplementacji tej witaminy u chorych [9].

Istnieją doniesienia wykazujące obniżenie wchłaniania magnezu podczas przyjmowania IPP, które ustępowało po kilku dniach od odstawienia stosowanych preparatów. Obserwowano u tych chorych występowanie objawów niedoboru magnezu oraz wtórnej hipokalcemii [8].

Nie ma natomiast pewności co do wpływu przewlekłego przyjmowania IPP na wchłanianie wapnia, fosforu, cynku, żelaza, gdyż prowadzone badania dają sprzeczne wyniki [8,9]. Istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku złamań kości i kręgosłupa oraz zagrożeniu osteoporozą podczas przewlekłej terapii IPP, które również wykazują rozbieżności [1,8,33].

Do działań niepożądanych wymagających odstawienia inhibitorów pompy protonowej należą reakcje nadwrażliwości. Jedną z nich jest obserwowane w trakcie przyjmowania IPP, w kilkudziesięciu przypadkach, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Zmiany w nerkach mogą ulec odwróceniu po odstawieniu leku, jednak u ok. 40% chorych obserwowano podwyższony poziom kreatyniny we krwi [8,34].

IPP należą do leków potencjalnie mogących powodować ostre zapalenie trzustki, rozwijające się przypuszczalnie na podłożu autoimmunologicznym. Uzyskane dane na ten temat nie są przekonujące, jednak wymagają uwagi, głównie u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami pompy protonowej [8].

Nie potwierdziły się przesłanki sugerujące zwiększanie ryzyka występowania zmian przednowotworowych (zmiany zanikowe, metaplazja jelitowa czy dysplazja) i nowotworowych przewodu pokarmowego (gruczolakorak żołądka, rak jelita grubego) [8,9,26].

Interakcje lekowe

Inhibitory pompy protonowej, podobnie jak większość substancji, wchodzą w reakcje z lekami stosowanymi równocześnie przez pacjenta. Wszystkie IPP metabolizowane są przez cytochromy P450 (w tym CYP2C19, CYP3A4), które uczestniczą w metabolizmie wielu leków.

Leki zobojętniające oraz antagoniści receptora H₂ zmniejszają skuteczność IPP ze względu na ich aktywację w środowisku kwaśnym.

Wszystkie IPP osłabiają wchłanianie ketokonazolu, pozakonazolu i itrakonazolu. Mogą zwiększać wchłanianie digoksyny, nifedypiny, midazolamu, kwasu acetylosalicylowego, metadonu. Nie powinny być stosowane razem z atazanawirem, gdyż zmniejszają jego biodostępność.

Omeprazol zwiększa stężenie fenytoiny, diazepamu, warfaryny, cylostazolu, cyklospo-

ryny oraz stężenie sakwinawiru i takrolimu-su w osoczu. Natomiast klarytromycyna i erytromycyna zwiększają stężenie omeprazolu w osoczu, a worykonazol może je zwiększyć nawet dwukrotnie.

Lanzoprazol zmniejsza stężenie teofiliny, natomiast zwiększa fenytoiny, karbamazepiny i takrolimusu. Fluwoksamina może zwiększać stężenie lanzoprazolu. Łączne stosowanie lanzoprazolu z klarytromycyną powoduje zwiększenie stężenia obydwu leków we krwi, natomiast z amoksycyliną – spowalnia wchłanianie tego antybiotyku.

Esomeprazol może spowalniać metabolizm diazepam, citalopramu, imipraminy i fenytoiny. Natomiast klarytromycyna zwiększa ekspozycję na esomeprazol.

Pantoprazol powoduje mniej interakcji. Wykazano, że nie wchodzi w interakcje: z kofeiną, teofiliną, klarytromycyną, amoksycyliną, metronidazolem, diazepamem, diklofenakiem, naproksenem, digoksyną, etanolem, glibenklamidem, lewotyroksyną, nifedypiną, metoprololem, warfaryną, cyklosporyną, takrolimusem [35].

Rabeprazol posiada mniej udokumentowanych interakcji w porównaniu z omeprazolem. Potwierdzono, że może zmniejszać stężenie ketokonazolu oraz zwiększać stężenie w osoczu digoksyny, cyklosporyny i warfaryny [1,10,36,37].

IPP stosowane w profilaktyce podczas terapii przeciwzakrzepowej kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym, mogą prowadzić do powstania potencjalnie ważnych klinicznie interakcji. Prowadzone są systematyczne badania oceniające bezpieczeństwo terapii skojarzonej z IPP. Preferowane są najmniej hamujące CYP2C19 – pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol. Potwierdzono niekorzystny wpływ omeprazolu na farmakokinetykę, zmniejszający skuteczność kłopidogrelu. Natomiast wykaza-

no, że pantoprazol i esomeprazol nie zmieniają w istotny sposób jego skuteczności [4,38-40].

Podsumowanie

Inhibitory pompy protonowej charakteryzują się wysoką skutecznością terapeutyczną oraz szerokim profilem bezpieczeństwa, jeżeli stosowane są w odpowiedzialny sposób.

Na podstawie posiadanej wiedzy, opartej na prowadzonych obserwacjach i doświadczeniu klinicznym Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne zatwierdziło wytyczne dotyczące rozpoczęcia i prowadzenia terapii inhibitorami pompy protonowej. Wdrożenie tych zasad, które omówiono w artykule, jak również wykazywanie czujności w wykrywaniu potencjalnych działań niepożądanych, pozwala w pełni wykorzystać jedne z ważniejszych leków współczesnej medycyny.



Piśmiennictwo:

- Jankowska A, Landowski P, Liberek A i wsp. Inhibitory pompy protonowej – czy na pewno bezpieczne? Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7(3): 133-137.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Farmakologia Goodman&Gilman. Czelej. Lublin 2007.
- Rydzewska G. Inhibitory pompy protonowej – czy są między nimi różnice? eGastroenterologiaNews 2014; 2: 3-8.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakologia ogólna i kliniczna. Czelej. Lublin 2012.
- Ganser AL, Forte JG. Ionophoretic stimulation of K⁺-ATPase of oxynitic cell microsomes. Biochem Biophys Res Commun 1973; 54: 690-696.
- Sachs, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. Drugs of Toay 2004; 40(A): 9-14.
- Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. Drugs 2008; 68: 925-947.
- Wocial T. O czym warto pamiętać, stosując przewlekłe inhibitory pompy protonowej? Pediatri med rodz 2013; 9(2): 126-132.
- Skrzydło-Radomańska B. Czy obawiać się skutków przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej? Przewodnik Lekarzy 2005; 10: 52-57.
- Petryszyn P, Annabahani A, Paradowski L. Farmakodynamika, farmakokinetyka, interakcje z innymi lekami, toksyczność i skuteczność kliniczna inhibitorów pompy protonowej – czy różnice są istotne? Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3(1):56-61.
- Birbara C, Breiter J, Perdomo C i wsp. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Rabeprazole Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(8): 889-897.
- Lin S. The short term effect of rabepazol versus omeprazole on symptom relief of duodenal ulcer. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2002; 41(9): 589-591.
- Wocial T. Czy jest nam potrzebny esomeprazol? Gastroenterologia Kliniczna 2010; 2(2):56-63.
- Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Bures Des Varannes S i wsp. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40 mg and esomeprazole 40mg on intragastric pH in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:575-582.
- Ho KY, Kuan A, Zano F i wsp. Randomized, parallel, double-blind comparison of the ulcer-healing effects of ilaprazole and omeprazole in the treatment of gastric and duodenal ulcers. J Gastroenterol 2009; 44(7): 697-707.
- Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014.
- Janiak M. Różne odpowiedzi na leczenie inhibitorami pompy protonowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Medycyna Rodzinna 2004; 1:27-28.
- Kahrilas PJ, Shaheen NS, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008; 135:1392-1413.
- Wocial T, Reguła J. Najczęściej zadawane pytania dotyczące leczenia inhibitorami pompy protonowej. Gastroenterologia Kliniczna 2011; 3(4): 137-145.
- Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 2013; 42: 93-117.
- Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dziensiszewski J i wsp. Wytyczne Polskiego towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia Helicobacter pylori. Medycyna Praktyczna 2014; 5(279): 46-60.
- Windak A, Tomasiak T, Palka M i wsp. Postępowanie w najczęstszych schorzeniach przewodu pokarmowego w podstawowej opiece zdrowotnej w Polsce i Europie Środkowo-Wschodniej. Problemy Medycyny Rodzinnej 2009; 11(1): 5-14.
- Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. J Gastroenterol 2006; 41:513-523.
- Bartnik W. Choroby przewodu pokarmowego – postępy 2014/2015. Medycyna Praktyczna 2015; 6(292): 42-52.
- Banyś A. Kryteria optymalnego wyboru inhibitora pompy protonowej (IPP) dla chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii (OIT). Farmacja Współczesna 2009; 2: 42-48.
- Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev 2014 Dec 2; 12: CD010623.
- Jalving M, Koomstra JJ, Gotz JM i wsp. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 1229-1233.
- Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Inhibitory pompy protonowej – prawdziwe oblicze. Terapia 2009; 6:1-6.
- Laine L, Ahnen D, Mc Clain C i wsp. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid-suppression with proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:651-668.
- De Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA i wsp. Proton pump inhibitors therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 941-949.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007; 102:2047-2056.
- Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1269-1281.
- Lewis JRI, Barre D, Zhu K i wsp. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. J Bone Miner Res 2014; 29(11): 2489-2497.
- Sierra F, Suarez M, Rey M i wsp. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 545-553.
- Blume H, Donath F, Warnke A i wsp. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug safety 2006; 29(9):769-784.
- Indeks leków. Nazwy międzynarodowe. Medycyna Praktyczna 2010.
- Pharmindex. Kompendium Leków. UBM Medica. Warszawa 2013.
- Sugano K, Choi MG, Lin JT i wsp. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the Lavender study. Gut 2014; 63(7): 1061-1068.
- Siller-Matula J, Spiel AO, Lang IM i wsp. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. American Heart Journal 2009; 157(1):148e1-148e5.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT i wsp. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; 180(7): 713-718.

dr n.med. Halina Szymczyk
halina.szymczyk@umlub.pl