

E-reprint z numeru 3 (52) 2021

MNiSW 5  
Index Copernicus 50,09  
ISSN 2450-0984

# GastroenteroLOGIA

---

# PRAKTYCZNA

2021  
tom XIII

## Leczenie inhibitorem pompy protonowej – i co dalej?

Treatment with a proton pump inhibitor – and what next?

Barbara **Skrzydło-Radomańska**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie



# SIBOSgastrin<sup>®</sup>

Suplement diety

## Nieodłączny towarzysz terapii IPP

NOWOŚĆ



Unikalne, skojarzone działanie dwóch szczepów probiotycznych w profilaktyce SIBO.

- ▶ *Enterococcus faecium* Rosell<sup>®</sup> – 26
- ▶ *Bacillus subtilis* Rosell<sup>®</sup> – 179
- ▶ 1 kapsułka:  $3 \times 10^9$  CFU\*

**SKUTECZNOŚĆ  
I BEZPIECZEŃSTWO**

POTWIERDZONE BADANIAMi KLINICZNYMI

**URGOPolfaŁódź**  
INVENT&CARE

\*CFU – jednostka tworząca kolonie

# LECZENIE INHIBITOREM POMPY PROTONOWEJ – I CO DALEJ?

## Treatment with a proton pump inhibitor – and what next?

Barbara **Skrzydło-Radomańska**

*Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*

*Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach*

### Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej to najskuteczniejsza w terapii chorób zależnych od kwasu solnego (wrzód trawienny żołądka i dwunastnicy, eradykacja *Helicobacter pylori*, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa, gastropatia wywołana niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zespół Zollingera-Ellisona) i rozpowszechniona grupa leków. Trzy ostatnie wymienione choroby stanowią wskazanie do długotrwałej terapii, której możliwymi następstwami mogą być powikłania infekcyjne (zakażenia jelitowe, rozrost bakteryjny w jelicie cienkim, zaburzenia mikrobioty) oraz zaburzenia wchłaniania (witaminy B<sub>12</sub>, wapnia, magnezu i żelaza). Grupą szczególnie zagrożoną wystąpieniem tych chorób są pacjenci po 65. r.ż., należy więc pamiętać o weryfikacji i rewaluacji wskazań. Odstawianie leczenia hiposekrecyjnego za pomocą inhibitorów pompy protonowej należy przeprowadzać stopniowo, redukując ich dawki, aby uniknąć efektu zwiększonego wydzielania kwasu „z odbicia”. Pomocne może być stosowanie leków działających miejscowo w przełyku i żołądku (alkalizujących, alginianów oraz osłaniających i kojących błonę śluzową) w formie preparatów monoskładnikowych i złożonych.

### CHARAKTERYSTYKA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Inhibitory pompy protonowej (*proton pump inhibitors* – PPI) to skuteczna i szeroko stosowana grupa leków hamujących wydzielanie żołądkowe, obecna na rynku farmaceutycznym od końca lat 80. ubiegłego wieku. Obecnie w Stanach Zjednoczonych te leki zajmują drugą pozycję po statynach na liście najczęściej sprzedawanych środków bez recepty i wydawanych na receptę preparatów leczniczych.

Do grupy tej należą: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol (lewoskrętny izomer omeprazolu), będące pochodnymi benzoimidazolu i różniące się nieznacznie masą cząsteczkową oraz obecnością odmiennych podstawników dołączonych do pierścienia benzoimidazolowego. Odmienny strukturalnie, gdyż będący pochodną imidazopyrydynową, jest niedostępny na polskim rynku tenatoprazol, o dłuższym okresie półtrwania i silniejszym działaniu hamującym nocną sekrecję kwasu solnego. W odniesieniu do rabeprazolu pojawiły się ostatnio wyniki badań świadczące, że poza hamowaniem wydzielania kwasu solnego ten lek korzystnie wpływa na sekrecję i właściwości strukturalne ochronnego śluzu żołądkowego. Jako ostatni spośród PPI

zaczął być również stosowany dekslanzoprazol, będący enancjomerem lanzoprazolu.

Wszystkie PPI to proleki uaktywniane do działania w kwaśnym środowisku kanałki wydzielniczej komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka pobudzonych posiłkiem do sekrecji [1, 2]. Związki te mają podobne działanie hamujące sekrecję żołądkową, odmienny jest natomiast ich profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, a także udział poszczególnych enzymów układu cytochromu P450 w ich metabolizmie. Znaczenie kliniczne tych różnic wciąż pozostaje domeną badań doświadczalnych i klinicznych, a ważnym kryterium brany pod uwagę przy porównywaniu jest biodostępność [1].

Należy zaznaczyć, że nie tylko właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej i postać leku, lecz także stan pacjenta, wiek, schorzenia współistniejące (szczególnie choroby nerek, wątroby, gruczołów wewnętrznego wydzielania) i genetycznie uwarunkowane właściwości metabolizowania leków oraz zjawisko polipragmatyzacji mogą wpływać na biodostępność i biorównoważność leków.

Wszystkie PPI są biotransformowane w wątrobie. Z wyjątkiem rabeprazolu, pozostałe związki, tj. omeprazol, pantoprazol i lanzoprazol, podlegają efektowi „pierwszego przejścia”, a ich podstawowy metabolizm zachodzi w wątrobie. Najważniejsze

### Słowa kluczowe:

*inhibitory pompy protonowej, choroby zależne od kwasu solnego, eradykacja Helicobacter pylori, następstwa terapii przewlekłej, reewaluacja wskazań, leki działające miejscowo*

### Key words:

*proton pump inhibitors, acid-related diseases, eradication Helicobacter pylori, consequences of chronic therapy, re-evaluation of indications, preparations enhancing the protective barrier of esophageal mucosa*

## Abstract

Proton pump inhibitors (PPI) are the most effective in the treatment of hydrochloric acid-related diseases (peptic ulcer of stomach and duodenum, *Helicobacter pylori* eradication, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, Zollinger-Ellison syndrome) and a widely used group of drugs. The last three diseases are an indication for long-term therapy, the possible consequences of which may include infectious complications (intestinal infections, small intestine bacterial overgrowth – SIBO, microbiota disorders) and malabsorption (of vitamin B<sub>12</sub>, calcium, magnesium and iron). The group particularly at risk of their occurrence are patients over 65 years of age, so it is important to remember about the verification and reevaluation of indications. The withdrawal of hyposecretion treatment with PPI should be carried out gradually reducing their doses in order to avoid gastric acid rebound effect. It may be helpful to use drugs acting locally in the esophagus and stomach (alkalising, alginate, and preparations enhancing the protective barrier of esophageal mucosa) in the form of mono- and complex preparations.

etapy biotransformacji to demetylacja lub hydroksylacja, katalizowane przez cytochrom P450 2C19, i oksydacja, w której przebiegu uczestniczy cytochrom P450 3A4 [1, 4].

Okolo 80% dawki PPI jest eliminowane z moczem w postaci nieaktywnych metabolitów, a pozostałe 20% jest wydalane z żółcią. Jedynie lanzoprazol w ok. 70% jest wydalany z żółcią, co należy mieć na uwadze u pacjentów z niewydolnością wątroby i u chorych w podeszłym wieku, kiedy konieczna jest redukcja dawki leku [1, 2].

Polimorfizm układu enzymatycznego cytochromu P450 2C19 wpływa niewątpliwie na szybkość metabolizowania PPI. Wyróżnia się trzy genotypy CYP2C19: szybko metabolizujące homozygoty (*homozygous extensive metabolizer* – hetEM) i osoby wolno metabolizujące (*poor metabolizer* – PM), a u osób rasy kaukaskiej w ok. 70% stwierdza się genotyp homEM. Genotyp wpływa więc na profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny PPI, co może tłumaczyć skuteczność leczenia objawów i skutków morfologicznych choroby refluksowej przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) czy też skuteczność eradykacji *Helicobacter pylori* [2, 4, 12, 13].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

PPI stosuje się obecnie w leczeniu chorób zależnych od kwasu solnego, a więc w:

- GERD,
- chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy wraz z jej powikłaniami,
- eradykacji *Helicobacter pylori*,
- zapobieganiu i leczeniu uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmo-

wego spowodowanych działaniem niesteroidowych leków przeciwwzapalnych (NLPZ),

- leczeniu zachowawczym objawów zespołu Zollingera-Ellisona (przy braku możliwości radykalnego usunięcia guza z komórek produkujących gastrynę),
- terapii krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego niezwiązanych z żylakami przełyku,
- leczeniu objawów dyspepsji czynnościowej, zwłaszcza gdy występuje pod postacią bólu w nadbrzuszu (*epigastric pain syndrome* – EPS).

Podstawą leczenia tych stanów chorobowych w przeszłości były próby hamowania sekrecji żołądkowej kwasu solnego przez blokowanie różnych receptorów stymulujących komórkę okładzinową: receptora cholinergicznego, gastrynowego i histaminowego receptora H<sub>2</sub>. Dopiero jednak odkrycie w latach 70. XX w. żołądkowej pompy protonowej, czyli ATP-azy wodorowo-potasowej, i poznanie sposobów regulacji jej funkcji przez działanie specyficznych PPI stało się prawdziwym przełomem w skutecznym leczeniu wszystkich stanów patologicznych wywołanych działaniem kwasu solnego.

Pompa protonowa, czyli ATP-aza wodorowo-potasowa, to enzym obecny w cytoplazmie, a w stanie pobudzenia wydzielniczego – w błonie komórkowej komórek okładzinowych, działający na ostatnim etapie wydzielania jonów wodorowych H<sup>+</sup> do światła kanalika wydzielniczego, zamiennie z jonami potasowymi wnikającymi do cytoplazmy komórkowej. ATP-aza wodorowo-potasowa uczestniczy w wydzielaniu kwasu solnego, hydrolizuje adenylozotrójfosforan (ATP) i prowadzi do wymiany jonów H<sup>+</sup> z cytoplazmy na jony K<sup>+</sup> obecne w kanaliku wydzielniczym komórki okładzinowej, w wyniku czego dochodzi do wydzielania HCl do światła żołądka [1, 2]. Proces ten odbywa się czynnie, wbrew gradientowi stężeń jonowych i przebiega z dużym wydatkiem energetycznym.

PPI to związki benzoimidazolowe, występują w postaci proleków. Po wchłonięciu w jelicie i przejściu przez wątrobę, a następnie po dotarciu do komórek okładzinowych żołądka w ich kwaśnym pH podlegają protonowaniu do sulfenamidu, który stanowi aktywną formę leku. Sulfenamid blokuje aktywność pompy protonowej, a tym samym transport jonów wodorowych do światła żołądka przez kowalencyjne wiązanie z grupami SH cystein H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azy [2-4].

Zablokowanie ATP-azy wodorowo-potasowej przez PPI czyni ten enzym nieodwracalnie nieaktywnym i w ten sposób wszelkie formy stymulacji wydzielania jonów H<sup>+</sup> są zahamowane aż do chwili zsyntetyzowania białek nowej pompy

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

**Barbara Skrzydło-Radomańska**

Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie ul. Jaczewskiego 8 (SPSK nr 4) 20-090 Lublin tel. 81 724 45 35

wodorowo-potasowej, co trwa ok. 72 godzin. Tym samym aktywność wydzielnicza komórek okładzinowych powraca do normy dopiero po 2-5 dniach od zaprzestania stosowania leku [5, 6].

Wśród wymienionych wskazań do stosowania leków z grupy PPI można wyróżnić wskazania do leczenia względnie krótkotrwałego (np. eradykacja *Helicobacter pylori* czy farmakoterapia w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego) i do terapii przewlekłej, jak w uporczywej GERD z nadżerkowym zapaleniem przełyku w stopniu C i D według skali Los Angeles, w przełyku Barretta, zwężeniu czy zespole Zollingera-Ellisona, oraz w profilaktyce i leczeniu gastroduodenopatii polekowej w wyniku stosowania NLPZ [4-6]. Wskazania te ilustruje rycina 1.

Do rzadszych powodów konieczności przewlekłego stosowania PPI należą mastocytoza układuwa i zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (zespół MEN-1) [5].

## LECZENIE KRÓTKOTRWAŁE Z ZASTOSOWANIEM INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ (NIEPRZEKRACZAJĄCE 12 TYGODNI)

### Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*

PPI są składową wszystkich schematów eradykacyjnych i mają właściwości farmakologiczne bardzo cenne w tej terapii [4, 7-10]. Wynika to z tego,

że PPI działają tu na drodze następujących mechanizmów:

- wywierają bezpośrednie działanie antybakteryjne wobec tego drobnoustroju,
- podnoszą pH żołądkowe, co pozwala bakterii osiągnąć fazę wzrostu z większą wrażliwością na antybiotyki [7, 8],
- poprawiają stabilność i skuteczność działania antybiotyków [9],
- przez spowolnienie opróżniania żołądkowego i zmniejszenie lepkości śluzu wydłużają czas kontaktu i poprawiają penetrację leków antybakteryjnych [7, 8, 10].

PPI są także bezpośrednimi inhibitorami aktywności ureazy, co potwierdzono *in vivo* i co wyraża się w znaczącej redukcji produkcji amoniaku, dzięki czemu pacjenci odnoszą dodatkową korzyść w postaci osłabienia działania tego silnego bodźca prozapalnego [8]. Należy podkreślić, że jest to krótka terapia, ale zgodnie z ustaleniami konsensusu Maastricht V/Florencja powinna trwać przynajmniej 10 dni, a optymalnie – dwa tygodnie [11].

Należy ponadto pamiętać, że choć prawie wszystkie owrzodzenia trawienne związane z zakażeniem *H. pylori* są wyleczone po skutecznej eradykacji, to owrzodzenia powstałe bez tej infekcji i niezwiązane ze stosowaniem NLPZ czy aspiryny (zwane obecnie wrzodami idiopatycznymi) wymagają dalszego i przewlekłego stosowania PPI [4, 12].



Ryc. 1. Wskazania do zastosowania PPI wraz z mechanizmami ich działania.

Fig. 1. Indications for the use of PPI along with their mechanisms of action.

EPS (epigastric pain syndrome) – zespół bólu w nadbrzuszu; GERD (gastroesophageal reflux disease) – choroba refluksowa przełyku; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PPI (proton pump inhibitors) – inhibitory pompy protonowej.

## Dyspepsja czynnościowa

PPI są powszechnie stosowane w dyspepsji nierozpoznawanej i czynnościowej, niezwiązanej z zakażeniem *H. pylori* lub przetrwałej pomimo skutecznej eradykacji. U tych osób, zwłaszcza zgłaszających dolegliwości pod postacią EPS lub z zespołem nakładania EPS i uczucia pełności poposiłkowej (*postprandial distress syndrome* – PDS), zaleca się stosowanie tej grupy leków, ale krótkotrwale, przez 4 do 8 tygodni.

W takiej sytuacji, odwrotnie niż w GERD, terapia długoterminowa PPI nie jest wskazana. Po uzyskaniu skuteczności klinicznej należy stopniowo odstawić PPI, pomimo świadomości, że objawy mogą nawrócić nawet u 70% pacjentów w ciągu rocznej obserwacji. Istnieje wówczas możliwość ponownego zastosowania leku z tej grupy. Taka terapia jest korzystniejsza niż przewlekła kontynuacja leczenia inhibitorem [13]. Należy pamiętać, że poza działaniem hiposekcyjnym PPI mogą hamować opróżnianie żołądkowe, co zwłaszcza u chorych z PDS może nasilać dolegliwości [14]. W takim wypadku należy zmienić inhibitor na antagonistę receptora histaminowego H<sub>2</sub>, gdyż leki tej grupy poza działaniem obniżającym sekrecję kwasu wykazują również aktywność cholinergiczną i przyspieszają opróżnianie żołądkowe [14, 15].

## Choroba refluksowa przełyku

W GERD, czy to w postaci objawowej bez nadżerek (*non-erosive reflux disease* – NERD), czy w nadżerkowym refluksowym zapaleniu przełyku, istniejący stan kliniczny jest skutkiem patologicznego, wstecznego zarzucania treści żołądkowej (lub żołądkowo-dwunastniczej) do przełyku, przeciwko któremu nie opisano skutecznych i trwałych metod przeciwdziałania. Leczenie ma więc charakter niejako objawowy i przeciwdziała agresywnemu działaniu refluksatu na błonę śluzową przełyku.

Zgodnie z wytycznymi leczenie należy rozpocząć od 8-tygodniowego stosowania pojedynczej dawki PPI z możliwością jej modyfikacji (podwojenia, dodania dawki wieczornej). Leczenia podtrzymującego wymagają chorzy z utrzymującymi się objawami refluksu lub ich nawrotami. W przypadkach objawowej NERD lub łagodnego zapalenia nadżerkowego (stopień A i B według klasyfikacji Los Angeles) terapię należy wdrożyć ponownie przy nasileniu dolegliwości lub w trybie „na żądanie”. Istnieją trzy podstawowe metody leczenia GERD z użyciem PPI, wybierane

na podstawie charakterystyki klinicznej pacjenta: stałe (każdego dnia), przerywane – właśnie przy nawrotach w postaci kolejnego cyklu codziennego stosowania PPI, lub „na żądanie” w zależności od objawów [16].

Jeśli refluksowe zapalenie przełyku występuje w ciężkim stopniu (C i D według klasyfikacji Los Angeles) lub występują powikłania (przełyk Barretta, zwężenie refluksowe), pacjent po endoskopowej kontroli wygojenia zmian zapalnych wymaga wdrożenia przewlekłego leczenia z zastosowaniem PPI, co omówiono poniżej [17-19].

## WSKAZANIA DO PRZEWLEKŁEGO STOSOWANIA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Jak już wspomniano, zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) uzasadnione przewlekłe stosowanie PPI dotyczy: GERD, profilaktyki i leczenia gastropatii spowodowanej stosowaniem NLPZ i aspiryny – w grupie osób zwiększonego ryzyka – oraz zespołu Zollingera-Ellisona, gdy jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne i usunięcie guza.

U wszystkich chorych wymagających długotrwałego leczenia PPI należy przedsięwziąć poszukiwanie zakażenia *Helicobacter pylori* i w razie jego potwierdzenia przeprowadzić eradykację. Powinno to zapobiec rozwojowi zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka i potencjalnej transformacji nowotworowej [11, 20].

U pacjentów z ciężkim nadżerkowym refluksowym zapaleniem przełyku w stopniu C i D według klasyfikacji Los Angeles konieczna jest terapia przewlekła terapeutyczną dawką PPI, gdyż w ciągu pół roku po odstawieniu leczenia może dojść do nawrotu ciężkiego zapalenia. U pacjentów z przełykiem Barretta jest potrzebna głęboka, spersonifikowana, maksymalna supresja sekrecji kwasu solnego nie tylko w celu kontroli objawów refluksu żołądkowo-przełykowego, lecz także w nadziei na chemoprewencję transformacji nowotworowej, i należy ją realizować przewlekłe [21, 22].

Wśród pacjentów stosujących przewlekłe NLPZ, będące grupą najczęściej używanych leków, ważne jest wyselekcjonowanie osób szczególnie zagrożonych powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego. Powikłania te obejmują szerokie spektrum objawów: od dyspepsji, zgagi i dyskomfortu w jamie brzusznej do poważniejszych, jak owrzodzenia i wynikające z nich krwawienia czy perforacja przewodu pokarmowego. Do najważniejszych czynników

ryzyka należą: choroba wrzodowa w wywiadzie, zwłaszcza powikłana krwawieniem, wiek powyżej 60. r.ż. (ryzyko powikłań rośnie wraz z wiekiem, ok. 4% rocznie), wysoka dawka NLPZ, przyjmowanie więcej niż jednego z tej grupy leków, jednoczesne zażywanie ASA (kwas acetylosalicylowy), leków przeciwplytkowych, glikokortykosteroidów lub antykoagulantów, a także – o czym nie zawsze się pamięta – inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) [23, 24]. To dla tej grupy pacjentów przeznaczono wskazanie do przewlekłej terapii z zastosowaniem PPI.

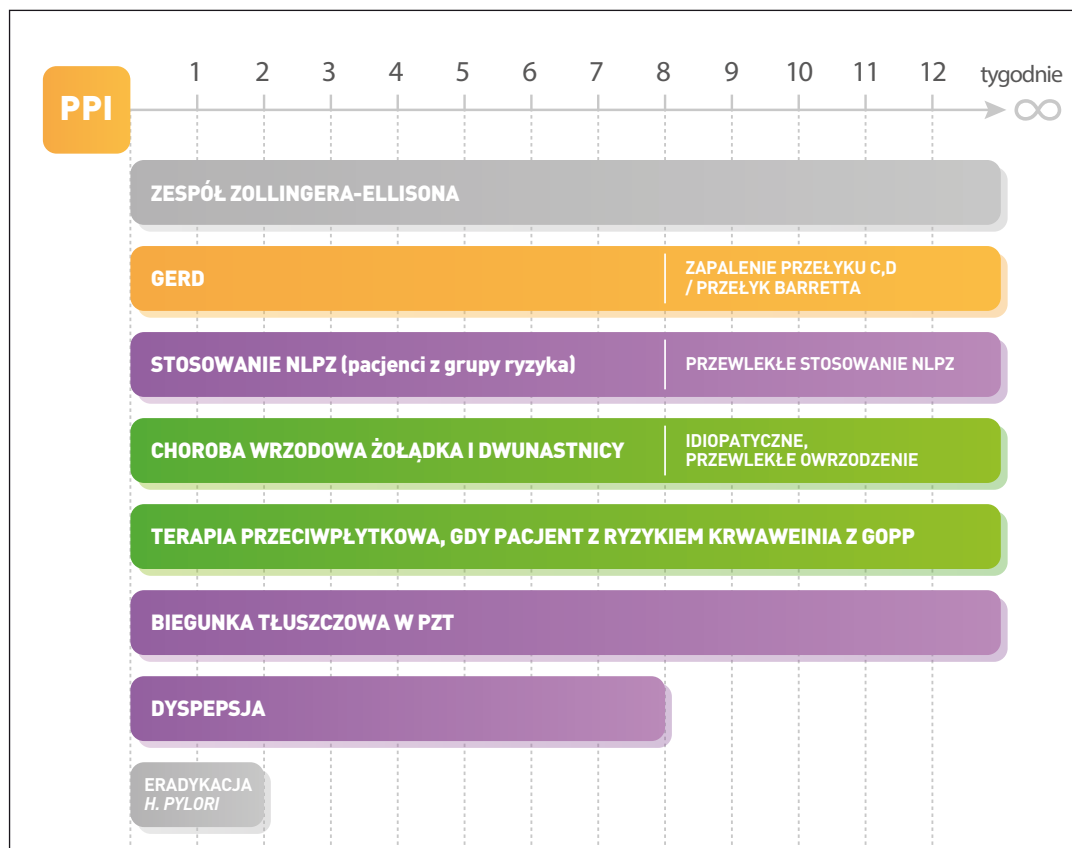
Należy jeszcze pamiętać, że powikłania ze strony przewodu pokarmowego dotyczą nie tylko górnego odcinka, lecz powstają także poniżej dwunastnicy, w jelicie cienkim, w mechanizmie niezwiązanym z wydzielaniem kwasu, lecz w związku z rozwojem dysbiozy (!) i terapia hiposekrecyjna nie tylko nie jest w tej lokalizacji zmian chorobowych pomocna, ale wręcz może nasilać powstałe uszkodzenia [25].

Kolejnym uzasadnionym wskazaniem do przewlekłego leczenia z zastosowaniem PPI jest zespół Zollingera-Ellisona. PPI są w leczeniu tego zespołu chorobowego lekami z wyboru, a dawki

dobowe są 3-4-krotnie wyższe niż w innych omawianych chorobach zależnych od kwasu solnego. W sytuacji klinicznej, gdy nie można chirurgicznie usunąć guza, terapię antysekrecyjną należy stosować stale i bez ograniczeń czasowych, z uwagi na zagrożenia (perforacja, krwotok, zwężenia), oczywiście pod kontrolą kliniczną i endoskopową [26, 27]. Jak wykazały badania, PPI skutecznie hamują sekrecję żołądkową nawet po 10 latach stosowania i bez zjawiska tachyfilaksji [28].

Natomiast następstwa długotrwałego leczenia tymi lekami, choć nie mogą być przedmiotem klinicznych badań randomizowanych, są opisywane w formie wyników badań obserwacyjnych, kohortowych i opisów przypadków klinicznych (ryc. 2).

We wszystkich przypadkach konieczności długotrwałego leczenia hiposekrecyjnego z zastosowaniem PPI konieczna jest okresowa kontrola lekarska, gdyż poza oceną kliniczną należy rozważyć reewaluację wskazań do przewlekłej terapii hiposekrecyjnej, a także ocenić obraz endoskopowy górnego odcinka przewodu pokarmowego. W każdej przewlekłej terapii należy pamiętać o możliwych następstwach długotrwałego



**Ryc. 2.** Oś czasu stosowania PPI w konkretnych wskazaniach.

**Fig. 2.** Timeline of PPI use for specific indications.

GERD (gastroesophageal reflux disease) – choroba refluksowa przełyku; GOPP – górny odcinek przewodu pokarmowego; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PPI (proton pump inhibitors) – inhibitory pompy protonowej; PZT – przewlekłe zapalenie trzustki.

leczenia obniżającego sekrecję kwasu solnego w żołądku, a przede wszystkim o tym, kiedy brak wskazań do zastosowania takiego postępowania i wdrożenie stosowania PPI tylko naraża pacjenta na niepożądane efekty terapii (ryc. 3).

### NIE STOSUJEMY PPI!

- ▶ Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka (z obecną metaplastją jelitową lub bez)
- ▶ Stan po resekcji żołądka
- ▶ Steroidoterapia bez stosowania NLPZ (bez czynników ryzyka)
- ▶ Jako „osłona” przy antybiotykoterapii!
- ▶ Marskość wątroby (bez innych obciążeń zależnych od kwasu solnego)
- ▶ Zgaga czynnościowa

**Ryc. 3.** Sytuacje kliniczne, w których nie należy stosować PPI.

**Fig. 3.** Clinical situations in which PPI should not be used. NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PPI (proton pump inhibitors) – inhibitory pompy protonowej.

## MOŻLIWE NASTĘPSTWA PRZEWLEKŁEGO STOSOWANIA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Odległe skutki długotrwałej terapii PPI mogą być następstwem dwóch zjawisk:

- hipergastrynemii wtórnej, powstałej na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego w następstwie przewlekłego obniżenia kwasności soku żołądkowego i następnie wpływu gastryny jako hormonu troficznego na błonę śluzową przewodu pokarmowego, gruczołów trawiennych i gruczołów wydzielania wewnętrznych [20, 31-35],
- długotrwałego wzrostu pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego, czego konsekwencją jest utrata ochronnej bariery biologicznej przed doustnymi patogenami, zmiana mikrobioty przewodu pokarmowego oraz zaburzenia wchłaniania witamin i minerałów [36-40].

W ostatnich latach publikuje się liczne doniesienia o tych konsekwencjach, które pomimo ogólnego przekonania, że PPI to leki o korzystnym profilu bezpieczeństwa, dyktują potrzebę ostrożności,

zwłaszcza wśród pacjentów w podeszłym wieku, czyli po 65. r.ż. Niewątpliwie ta grupa leków obniżających wydzielanie kwasu solnego na ostatnim etapie sekrecji jest niezastąpiona w leczeniu chorób zależnych od kwasu solnego, lecz tak jak każdy inny rodzaj terapii nie jest wolna od skutków ubocznych.

Korzyści z leczenia znacznie przewyższają ryzyko u większości pacjentów, ale ci, którzy stosują PPI bez odpowiednich wskazań klinicznych, są narażeni na ewentualne ryzyko związane z tą terapią, a grupa ta, jak wykazują badania, jest bardzo liczna [29, 30].

Hipergastrynemia wywołana supresją wydzielania kwasu w badaniach na zwierzętach doświadczalnych wywoływała zwiększoną częstość występowania rakowiaka, ale żadne badania z udziałem ludzi nie potwierdziły zwiększonego ryzyka raka żołądka [20, 32] ani raka okrężnicy [33], choć niewątpliwie istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań wysokiej jakości w celu oceny tych związków przyczynowych.

Coraz więcej dowodów wskazuje na związek supresji wydzielania kwasu i zakażeń przewodu pokarmowego różnymi patogenami jelitowymi, w tym również *Clostridioides difficile* [38-40]. Udokumentowano również fakt, że u osób przyjmujących przewlekle PPI istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), co ma szczególne znaczenie u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby i wodobrzuszem – zagrożonych szczególnie spontanicznym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej [41]. Interesującym nowym rozwiązaniem u pacjentów stosujących przewlekle PPI jest profilaktyka SIBO przez zastosowanie pewnych szczepów probiotycznych: *Bacillus subtilis* Rosell® – 179 i *Enterococcus faecium* Rosell® – 26, co znalazło potwierdzenie w badaniach klinicznych [42].

Ogólnie rzecz biorąc, dysbioza stanowi najbardziej logiczną konsekwencję niekorzystnego wpływu hiposekrecji jatrogennej wywołanej przez PPI, dodatkowo nasila konsekwencje stosowania NLPZ nie w górnym, a w dolnym odcinku przewodu pokarmowego [43].

Zmiana pH i długotrwałe utrzymywanie go powyżej 4 w żołądku, wywołana stosowaniem PPI, może być powodem zaburzeń wchłaniania elektrolitów i witamin. Dyskusyjna i wciąż nierozstrzygnięta jest kwestia ryzyka osteoporozy wywołanej przez PPI ze zmniejszonym wchłanianiem wapnia, zwłaszcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym [43]. Wydaje się, że zwiększenie podaży wapnia w postaci soli rozpuszczalnych w wodzie w środowisku kwaśnym może przeciwdziałać tym niedoborom.



Istnieje problem ryzyka hipomagnezemii w przewlekłej terapii PPI i u pacjentów z istotnymi zaburzeniami wchłaniania (stężenie magnezu w surowicy poniżej 0,5 mmol/l z objawami klinicznymi: tężyzka, drgawki, zaburzenia rytmu serca i perystaltyki przewodu pokarmowego) należy zastąpić PPI lekiem blokującym receptor  $H_2$  [43, 44].

Istnieją dane potwierdzające zwiększone ryzyko niedoboru witaminy  $B_{12}$  i jego kliniczne konsekwencje dotyczące jednak głównie osób w starszym wieku, z niedoborami odżywienia, ale wymagających monitorowania i ewentualnej suplementacji [44].

Przez długi czas nie udokumentowano przewlekłego wpływu PPI na wchłanianie żelaza, ale niedawno opublikowano wyniki badania, z którego wynika, że przewlekłe stosowanie PPI zwiększa ryzyko anemii z niedoboru żelaza, zależnie od dawki i czasu stosowania. Należy zachować czujność w tym zakresie u pacjentów stosujących PPI dłużej niż rok [45, 46].

## SYTUACJE KLINICZNE WYMAGAJĄCE CZASOWEGO ODSTAWIENIA INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Leki z grupy PPI mogą wpływać na wyniki niektórych badań diagnostycznych. Tymczasowe odstawienie PPI może być wymagane w przypadku planowanej precyzyjnej diagnostyki GERD metodą pH-metrii lub impedancji z pH-metrią i – co niezwykle ważne z punktu widzenia lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej – pewnej diagno-

styki zakażenia *Helicobacter pylori* metodami inwazyjnymi i nieinwazyjnymi.

Wymienione sytuacje wymagają odstawienia PPI przynajmniej na 2 tygodnie, aby uniknąć wyników fałszywie ujemnych. W wypadku diagnostyki zakażenia *Helicobacter pylori* wyjątek od konieczności dwutygodniowego niestosowania PPI stanowi ocena za pomocą zweryfikowanego testu serologicznego określającego ilościowo w surowicy poziom przeciwciał klasy IgG przeciwko tej bakterii, choć w większości nie powinien on stanowić dowodu na istniejące zakażenie lub jego brak. Należy podkreślić, że przeciwciała utrzymują się wiele miesięcy po wyzdrowieniu lub po eradykacji i nie są pewnym dowodem aktualnej infekcji [11].

W wypadku zaplanowanej i uzasadnionej decyzji o zaprzestaniu leczenia PPI należy stopniowo zmniejszać dawkę leku, aby nie wywołać zjawiska wzmożonego wydzielania kwaśnego soku żołądkowego jako konsekwencji „z odbicia” (ryc. 4).

Wśród wielu sposobów odstawienia PPI najskuteczniejsze jest stopniowe zmniejszanie dawki leku. Po nagłym odstawieniu może nastąpić zwiększenie wydzielania kwasu „z odbicia” i zaostrenie objawów [47]. Efekt „z odbicia” jest najbardziej zauważalny właśnie u pacjentów stosujących PPI ciągle przez co najmniej 12 tygodni i obserwuje się go przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki [45, 48].



Ryc. 4. Schemat stopniowego odstawiania inhibitorów pompy protonowej (proton pump inhibitors – PPI).

Fig. 4. Proton pump inhibitors (PPI) gradual withdrawal scheme.

## MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW Z DOLEGLIWOŚCIAMI POMIMO LECZENIA INHIBITORAMI POMPY PROTONOWEJ ALBO U TYCH Z KONIECZNOŚCIĄ ICH CZASOWEGO Odstawienia

W wypadku konieczności czasowego odstawienia PPI lub też jako uzupełnienie leczenia u chorych z niepełną odpowiedzią na terapię hiposekrecyjną dodatkowe możliwości terapeutyczne obejmują dołączenie preparatów działających miejscowo w przełyku i żołądku oraz ewentualnie wprowadzenie leków prokinetycznych, jeśli stosowano je od początku leczenia. Możliwości i mechanizmy działania tych preparatów przedstawia rycina 5.

Do leków działających miejscowo zalicza się leki zobojętniające, takie jak sole wapnia, magnezu czy glinu, sole kwasu alginowego (alginiany) i preparaty złożone: kwas hialuronowy i chondroitynosiarkowy na nośniku poloksamerowym 407 oraz trójskładnikowy preparat złożony zawierający węglan wapnia, alginian sodu oraz ekstrakty z liści opuncji figowej i liści oliwki europejskiej (Mucosave® o silnych właściwościach mukoadhezyjnych dzięki polisacharydom i łagodzący błonę śluzową dzięki biofenolom). Ten trójskładnikowy preparat ma złożony mechanizm działania. Łączy właściwości wielu preparatów i wykazuje najwięcej mechanizmów

w jednym wyrobie medycznym. Włoskie badanie randomizowane wykazało, że stosowanie preparatu złożonego z Mucosave® w monoterapii redukuje objawy refluksu o 70% i pięciokrotnie zmniejsza występowanie epizodów zgagi. Jego niewątpliwym atutem jest działanie niezależnie od składu refluksatu i od rodzaju objawów GERD. Uniwersalność preparatu daje szansę wykorzystania go w monoterapii (refluks niekwaśny, terapia pomostowa, nadwrażliwość przełyku na refluks) i jako uzupełnienie standardowej terapii GERD. Ten preparat warto zastosować w połączeniu z PPI w przypadku np. niewystarczającej kontroli objawów nocnych w GERD czy objawów pozaprzełykowych lub w połączeniu z prokinetykiem (zgaga czynnościowa, nadwrażliwość przełyku na refluks).

Trzeba pamiętać, że preparaty działające miejscowo należy stosować na noc i/lub po posiłku w ciągu dnia i pozwolić im działać (bez popijania i jedzenia przez 1-1,5 godziny po przyjęciu) przez czas potrzebny do niwelowania objawów i regeneracji uszkodzeń śluzówkowych, gdyż odbywa się to głównie na drodze fizycznej, bez wchłaniania do krążenia systemowego i działania farmakokinetycznego [49].

W sytuacji tymczasowego czy planowanego na dłużej wycofania terapii hiposekrecyjnej z zastosowaniem PPI leki działające miejscowo znajdują uznanie w farmakoterapii uzupełniającej.

## MIEJSCE DZIAŁANIA POSZCZEGÓLNYCH PREPARATÓW

### PREPARATY ZŁOŻONE

### PREPARATY MONOSKŁADNIKOWE

działanie w przełyku

kwas hialuronowy + siarczan chondroitynowy

działanie w żołądku

preparat z Mucosave® (ochrona przełyku i żołądka, „tratwa”, redukcja nadkwaśności)

alginiany + alkalia

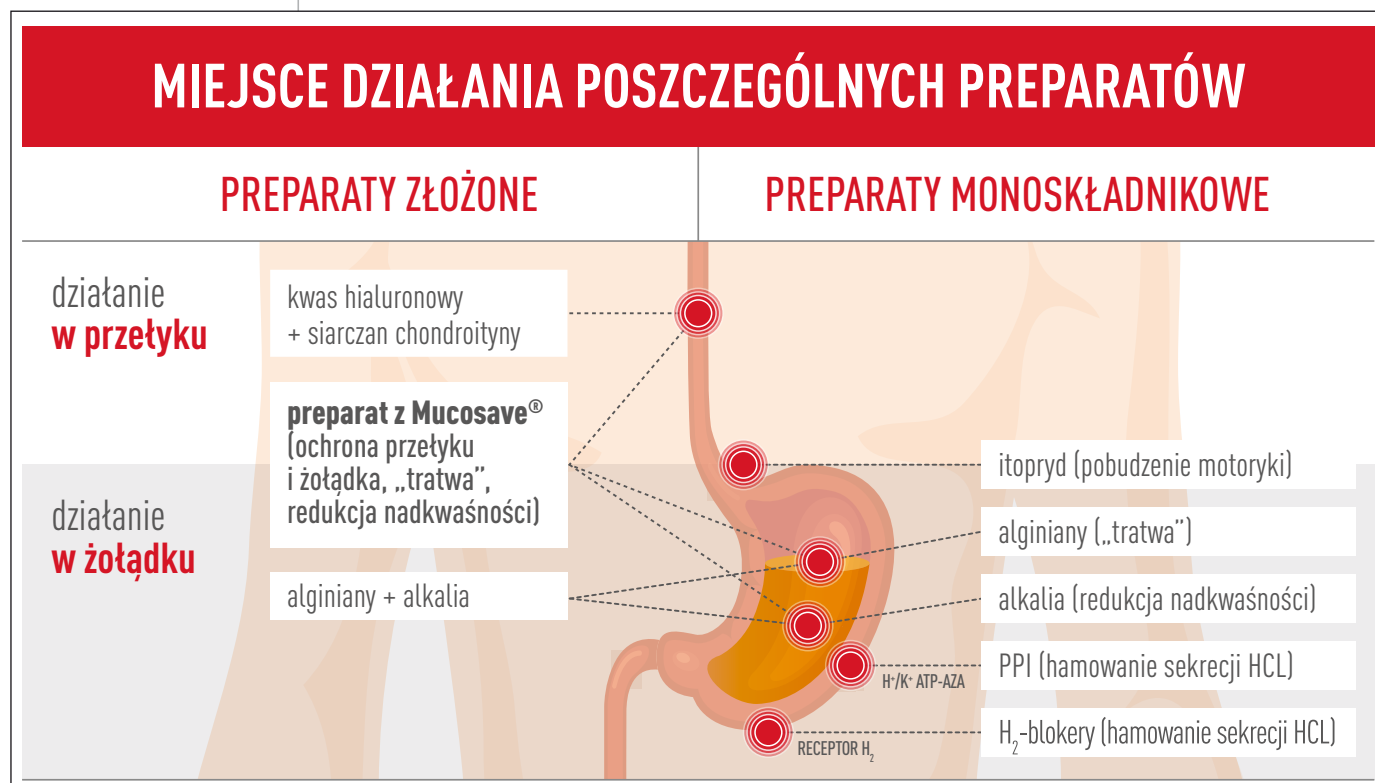
itopryd (pobudzenie motoryki)

alginiany („tratwa”)

alkalia (redukcja nadkwaśności)

PPI (hamowanie sekrecji HCL)

H<sub>2</sub>-blokery (hamowanie sekrecji HCL)



Ryc. 5. Możliwości i mechanizmy działania preparatów stosowanych w GERD.

Fig. 5. Possibilities and mechanisms of action of preparations used in GERD.

**Piśmiennictwo**

- Robinson M.: Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Drugs* 2003, 63 (24), 2739-2754.
- Blume H., Donath F., Warnke A. i wsp.: Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety* 2006, 29 (9), 769-784.
- Wedemeyer R.S., Blume H.: Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Safety* 2014, 37 (4), 201-211.
- Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. i wsp.: Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine* 2016, 14 (1), 179-209.
- Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G.: Guide to the use of proton pump inhibitors in adults patients. *Drugs* 2008, 68, 925-947.
- Yeh R.W., Triadafilopoulos G.: Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2003, 16, 193-198.
- Zullo A., Ridda L., Francesco V.D. i wsp.: High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015, 28, 448-451.
- De Boer W., Driessen W., Jansz A. i wsp.: Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 1995, 345 (8953), 806-820.
- Villoria A., Garcia P., Calvet X. i wsp.: Meta-analysis: high-dose proton pump inhibition vs standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28 (7), 868-877.
- Hu Y., Zhu Y., Lu N.H.: Recent progress in *Helicobacter pylori* treatment. *Chinese Med J* 2020, 133 (3), 333-343.
- Malferheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.: European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017, 66 (1), 6-30.
- Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W. i wsp.: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017, 112 (2), 212-239.
- Moayyedi P., Delaney B.C., Vakil N. i wsp.: The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004, 127, 1329-1347.
- Scarpignato C., Pelosini I., Contini S.: What is the effect of acid suppression with proton pump inhibitors on esophageal and gastric motility? [W:] *The duodenogastroesophageal reflux – from the duodenum to the trachea: 125 questions, 125 answers*. R. Giuli i wsp. (red.), John Libbey Eurotext, Paris 2006, 262-271.
- McCallum R.W., Zarling E.J., Goetsch A.C. i wsp.: Multicenter, double-blind, placebo-controlled crossover study to assess the acute prokinetic efficacy of nizatidine-controlled release (150 and 300 mg) in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2010, 340, 259-263.
- Bruley des Varannes S., Coron E., Galmiche J.P.: Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more potent anti-secretory drugs? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010, 24, 905-921.
- Katz P.O., Gerson L., Vela M.: Guidelines for diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013, 308-328.
- Palsson O.S., Whitehead W., van Tilburg M. i wsp.: Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians. *Gastroenterology* 2016, 150, 1481-1491.
- Gąsiorowska A., Janiak M., Waśko-Czopnik D. i wsp.: Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019, 3-4, 245-265.
- Lundell L., Vieth M., Gibson F. i wsp.: Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastric levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 42, 649-663.
- Singh S., Garg S.K., Singh P.P. i wsp.: Acid-suppressive medication and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014, 63, 1229-1237.
- Akiyama J., Bertele A., Brock C. i wsp.: Benign and precursor lesions in the esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2014, 1325, 226-241.
- Laine L., Bombardier C., Hawkey C.J. i wsp.: Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002, 123, 1006-1012.
- Targownik L.E.: Are we worried enough about selective serotonin receptor inhibitors and upper gastrointestinal bleeding? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13, 51-54.
- Marlicz W., Łoniewski I., Grimes D.S. i wsp.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury – contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014, 89, 1699-1709.
- Ojeaburu J.V., Ito T., Crafa P. i wsp.: Mechanism of acid hypersecretion post curative gastrinoma resection. *Dig Dis Sci* 2011, 56, 139-154.
- Poitras P., Gingras M.H., Rehfeld J.F.: The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10, 199-202.
- Nieto J.M., Pisegna J.R.: The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7, 169-175.
- Lassalle M., Le Tri T., Bardou M. i wsp.: Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020, 76, 449-457.
- Hendrix I., Page A.T., Korhonen M.J. i wsp.: Patterns of high-dose and long-term proton pump inhibitor use: a cross-sectional study in six South Australian Residential Aged Care Services. *Drugs-Real World Outcomes* 2019, 6, 105-113.
- Eslami L., Nasseri-Moghaddam S.: Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med* 2013, 16, 449-458.
- Ahn J.S., Eom C.S., Jeon C.Y. i wsp.: Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Worl J Gastroenterol* 2013, 19, 2560-2568.
- Robertson D.J., Larsson H., Friis S. i wsp.: Proton pump use and colorectal cancer: a population-based case-control study. *Gastroenterology* 2007, 133, 744-760.
- Smith J.P., Fonkova L.K., Moody T.W.: The role of gastrin and CCK receptors in pancreatic cancer and other malignancies. *Int J Biol Sci* 2016, 12, 283-291.
- Ferrand A., Wang T.C.: Gastrin and cancer: a review. *Cancer Letters* 2006, 238, 15-19.
- Lo W.K., Chan W.W.: Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11, 483-490.
- 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.
- Bavishi C., Dupont H.L.: Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34, 1269-1281.
- Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P.: Systematic review of the risk of enteric infections in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007, 102, 2047-2056.

40. Freedberg D.E., 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.
41. Yu T., Tang Y., Jiang L. i wsp.: Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality – a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016, 48, 353-359.
42. Sun Q.H., Wang H.Y., Sun S.D. i wsp.: Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2019, 25 (17), 2110-2121.
43. Freedberg D.E., Lebwohl B., Abrams J.A.: The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med* 2014, 34, 771-785.
44. Ito T., Jensen R.T.: Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B<sub>12</sub>, iron and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010, 12, 448-457.
45. Pouw R.E., Bredenoord A.J.: Mistakes in the use of PPIs and how to avoid them. *UEG Education* 2017, 17, 15-17.
46. Tran-Duy A., Connel N.J., Vanmolkot F.H. i wsp.: Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019, 285, 205-214.
47. Haastrup P., Paulsen M.S., Begtrup L.M. i wsp.: Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors – a systematic review. *Fam Pract* 2014, 31, 625-630.
48. Reimer C., Sondegaard B., Hilsted L. i wsp.: Proton pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009, 137, 80-87.
49. Alecci U., Bonina F., Bonina A. i wsp.: Efficacy and safety of natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized controlled study. *Evidence Based Complement Alternat Med* 2016, 2016, 2581461.

# Unikat

## z natury

## Potrójne działanie

w leczeniu nawracającej zgagi i refluksu

- ✓ **Hamowanie refluksu w kierunku przełyku alginian sodu**
- ✓ **Redukcja nadkwaśności węglan wapnia**
- ✓ **Ochrona przełyku oraz żołądka Mucosave® - opatentowany naturalny kompleks**

**MONOTERAPIA  
lub jako  
TERAPIA DODANA**

np. przy niewystarczającym kontrolowaniu objawów nocnych

### Alugastrin®

3 FORTE

**POTRÓJNE DZIAŁANIE**  
w leczeniu nawracającej zgagi:

- **Redukcja nadkwaśności**
- **Hamowanie refluksu**
- **Ochrona żołądka i przełyku**



Potrójne działanie

20  
saszetek

Mucosave® – opatentowany naturalny kompleks

### nowość

**20 saszetek**

o smaku waniliowym  
do przygotowania zawiesiny



- Ma skuteczność potwierdzoną **badaniami klinicznymi**<sup>1</sup>
- Znacznie redukuje objawy refluksu (**do 70%**)<sup>1</sup>
- **Pięciokrotnie** zmniejsza występowanie epizodów zgagi<sup>1</sup>
- Wykazuje mechanizmy działania skuteczne **zarówno w refluksie kwaśnym, jak i niekwaśnym** (refluks niekwaśny to ok. 30% przypadków)<sup>2</sup>
- Działa wielokierunkowo, **także w miejscu powstawania przetykowych objawów refluksu**<sup>1</sup>

### Dawkowanie:

STANDARDOWE

✓ **jedna saszetka**  
wieczorem przed snem



**1x1**

W RAZIE POTRZEBY

✓ **druga saszetka**  
może być przyjęta w ciągu dnia, po posiłku



**1x1**