

Received: 2015.09.03
Accepted: 2016.09.02
Published: 2016.10.14

Nadużywanie inhibitorów pompy protonowej i jego konsekwencje

Overuse of proton pump inhibitors and its consequences

Marcin Kazberuk, Szymon Brzóska, Tomasz Hryszko, Beata Naumnik

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej (IPP) bezpośrednio hamują wydzielanie jonów H⁺ do światła żołądka, przez co są najskuteczniejszymi stosowanymi obecnie lekami w chorobach związanych z pH soku żołądkowego. W ostatnich latach dramatycznie wzrosło ich zużycie w leczeniu. Niska cena, duża skuteczność oraz niewielka liczba działań niepożądanych sprawiła, że są stosowane powszechnie, bardzo często niezgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Wśród najczęstszych pozarejestrowanych zastosowań wymienia się: profilaktykę wrzodu stresowego u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia krwawienia, rutynowe włączanie inhibitorów pompy protonowej jako działania „gastroprotecyjne” oraz leczenie nieswoistych dolegliwości brzusznych. W artykule omówiono wpływ terapii IPP na śluzówkę żołądka, procesy wchłaniania oraz występowanie działań niepożądanych. Autorzy zauważają, że niewiele wiadomości o ich występowaniu przyczynia się do szerokiego i nierozważnego stosowania leków z tej grupy.

Słowa kluczowe:

inhibitory pompy protonowej • nadużywanie • działania niepożądane • profilaktyka wrzodu stresowego • osteoporoza • zapalenie płuc • *C. difficile*

Summary

Direct inhibition of H⁺ ion excretion to the gastric lumen makes proton pump inhibitors (PPI) the most effective drugs against gastric acid-related diseases. Over recent years usage of proton pump inhibitors has increased dramatically. Due to the low costs, high efficacy and rarity of adverse effects, their use is prevalent and often it does not correspond with existing medical guidelines. The literature lists stress ulcer prophylaxis among patients with low risk of bleeding, routine ‘gastroprotective’ medication during treatment and non-specific abdominal symptoms as the most common patterns of off-label PPI use. This article summarizes the influence of PPI therapy on gastric mucosa, absorption and occurrence of adverse effects. The authors note that their low awareness among physicians contributes to wide and imprudent use of drugs of this group.

Keywords:

proton pump inhibitors • medication during treatment • *C. difficile*

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1222106>

Word count:

1452

Tables:

–

Figures:

–

References:

49

Adres autora: lek. Marcin Kazberuk, I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok; e-mail: marcin.kazberuk@gmail.com

Stosowane od prawie 30 lat inhibitory pompy protonowej (IPP) są obecnie najskuteczniejszymi lekami zmniejszającymi żołądkowe wydzielanie kwasu solnego. Jest to złożony proces, w który są zaangażowane trzy główne receptory znajdujące się w błonie komórek okładzinowych żołądka: histaminowy, gastrynowy i acetylocholinowy. Ich pobudzenie aktywuje pompę protonową, bezpośrednio odpowiedzialną za transport jonów H^+ do światła żołądka. W przeciwieństwie do inhibitorów receptora histaminowego H_2 czy leków antycholinergicznych, inhibitory pompy protonowej działają skutecznie, niezależnie od tego, jaki czynnik stymuluje wydzielanie kwasu solnego [39,49]. Niska cena, duża skuteczność oraz stosunkowo niewielka liczba powikłań spowodowały, że szybko stały się lekami z wyboru w schorzeniach związanych z niskim pH żołądka, takimi jak wrzód trawienny żołądka/dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku, czy zespół Zollingera-Ellisona. Wśród wskazań klinicznych są również: profilaktyka wrzodów u osób stosujących przewlekle niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w grupach o podwyższonym ryzyku oraz eradykacja *Helicobacter pylori* [43].

SKALA NADUŻYWANIA IPP

W latach 1995–2006 w Australii zwiększyło się wypisywanie IPP przez lekarzy o ponad 1300%, jednocześnie nie towarzyszyły temu ani zmiana wskazań do ich stosowania, ani wzrost zachorowań na refluks żołądkowo-przełykowy [19]. Podobny trend jest widoczny w badaniach z innych części świata [19,34,48]. Z informacjami o wzrastającym użyciu tych leków, pojawiać się zaczęły kolejne analizy, stwierdzające ogromną skalę nadużywania tych preparatów, zarówno w lecznictwie zamkniętym, jak i otwartym. Badanie Leriego i wsp. wykazało, że spośród badanej retrospektywnie grupy 2686 pacjentów, którzy w latach 2005–2008 podczas wypisu ze szpitala otrzymali zalecenia przyjmowania IPP, aż 2160 (80%) nie miało ku temu żadnych wskazań medycznych ujętych w obowiązujących wytycznych. Jednocześnie badacze oszacowali, że w związku z nieuzasadnionym ich zastosowaniem, szpitale poniosły blisko 600000 USD możliwych do uniknięcia wydatków [28]. Liczne badania z innych ośrodków wykazały porównywalny odsetek nieuzasadnionego stosowania tych leków na świecie [1,2,3,21,36]. Eid i wsp. wykazali, że odsetek ten jest niższy w ośrodkach akademickich, niż nieakademickich. W szpitalach nieakademickich częściej też zalecano kontynuowanie takiej terapii po wypisie. Terapia IPP była często rozpoczęta rutynowo, bezpośrednio po przyjęciu do szpitala. Takie rutynowe działanie niejednokrotnie określane przez lekarzy jako „gastroprotekcja” w świetle obecnej wiedzy medycznej nie ma jednak uzasadnienia [14]. Wśród innych przyczyn stosowania tych leków poza obowiązującymi wytycznymi można wymienić profilaktykę wrzodów indukowanych terapią niesteroidowymi

lekami przeciwzapalnymi u osób z niskim ryzykiem ich wystąpienia [2,26] oraz leczenie nieswoistych dolegliwości brzusznych, którym nie towarzyszą objawy dyspeptyczne [21]. W badaniu Bashforda i wsp. w 1995 r. przyczyną aż 46% rozpoczynanych przez lekarzy terapii IPP były nieswoiste dolegliwości brzuszne/nieokreślona choroba [7].

PROFILAKTYKA WRZODU STRESOWEGO U PACJENTÓW ODDZIAŁÓW INTENSYWNEJ TERAPII

Osobnym tematem jest wykorzystywanie tych leków na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Powszechną praktyką jest tam stosowanie na szeroką skalę profilaktyki wystąpienia wrzodu stresowego. Analiza zleceń lekarskich w 37 amerykańskich OIT wykazała, że aż 99% IPP było podanych z tego powodu [6]. Według wytycznych The American Society of Health System Pharmacist, taka terapia powinna być stosowana u pacjentów w stanie ciężkim, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia z wrzodu [4,41]. Brak jest wytycznych jednoznacznie określających, którzy pacjenci powinni otrzymać leczenie profilaktyczne w postaci IPP/ H_2 -bloker. Wśród czynników wiążących się z dużym ryzykiem wrzodu stresowego wymieniane są: koagulopatie, niewydolność oddechowa, wentylacja mechaniczna powyżej 48 h, niewydolność nerek lub wątroby, posocznica, hipotensja, zapalenie otrzewnej, oparzenia i masywne urazy. W tych grupach pacjentów należałoby stosować supresję wydzielania kwasu w żołądku [8,42]. Obawy przed krwawieniem z wrzodu stresowego wynikają z wysokiej śmiertelności wśród osób, u których ono występuje. Kraig i wsp. dowiedli, że profilaktyka wrzodu stresowego wprawdzie zmniejsza częstotliwość takich krwawień, jednak pozostaje bez wpływu na śmiertelność względem placebo. Pozwala to wnioskować, że wyższa śmiertelność u pacjentów, u których wystąpiło krwawienie wynikała w dużej mierze z chorób współistniejących, pogarszających rokowanie i promujących krwawienie, a dobrze zaopatrzone krwawienie *per se* nie było częstą przyczyną śmierci [11,23]. Dlatego trzeba za każdym razem przemyśleć zasadność narażania chorych na działania niepożądane terapii, szczególnie w grupach o niskim i średnim ryzyku krwawienia.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Częstość występowania działań niepożądanych IPP nie przekracza 3% i jest podobna wśród różnych leków z tej grupy. Do najczęściej występujących należą bóle głowy, biegunka, nudności oraz wysypka [30,45]. Poważniejsze działania niepożądane zdarzają się bardzo rzadko, czyniąc z IPP dość bezpieczną grupę leków. Jednak ze względu na poważne konsekwencje, szczególnie odległe, niektórych z nich warto pamiętać o ich istnieniu.

HIPERSEKRECJA KWASU Z ODBICIA ORAZ WPLYW NA ŚLĄZÓWKĘ ŻOŁĄDKA

Długotrwała terapia IPP może doprowadzić do zwiększenia żołądkowego wydzielania kwasu z odbicia po zaprzestaniu leczenia. Reimer i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie, w którym porównano objawy dyspeptyczne u 120 ochotników, podzielonych na grupę przyjmującą przez 12 tygodni placebo oraz grupę przyjmującą przez 8 tygodni 40 mg/desomeprazolu, a następnie przez 4 tygodnie placebo. W grupie badanej między tygodniem 10 a 12 średnio u prawie 22% osób występowały objawy dyspeptyczne, podczas gdy w grupie kontrolnej występowały u niespełna 5% [38]. Udowodniono także wpływ długotrwałej terapii na zwiększone wydzielanie gastryny, rozrost komórek ECL żołądka oraz wpływ na ekspresję genów w obrębie błony śluzowej żołądka. Działanie takie może spowodować wystąpienie enteropatii, objawów dyspeptycznych oraz nadkwaśności na długo po zaprzestaniu stosowania IPP [35,47]. Przy współistniejącej infekcji *H. pylori* IPP mogą nasilać atrofię oraz proces zapalny błony śluzowej żołądka [32].

WPLYW NA PROCESY WCHŁANIANIA

Zmiana kwasności soku żołądkowego związana z terapią IPP nie pozostaje bez wpływu na wchłanianie wielu substancji. Podwyższone pH zwiększa m.in. wchłanianie digoksyny oraz antagonistów witaminy K, mogą powodować osiągnięcie przez nie toksycznych stężeń i występowania powikłań. Niektóre leki, m.in. przeciwwirusowe oraz przeciwnowotworowe mogą się wchłaniać w mniejszym stopniu, nie osiągając stężeń terapeutycznych [15,24]. Pogorszeniu ulega także absorpcja witamin i minerałów, mogąca przy długotrwałej terapii doprowadzić do niedoborów wit. B12, wit. C, wapnia, magnezu oraz żelaza [5,18].

RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Niedawno opublikowane wyniki badania Shana i wsp. wykazały 16% wzrost częstości występowania zawałów serca u pacjentów leczonych IPP z powodu refluksu żołądkowo-przełykowego oraz dwukrotny wzrost ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Jednocześnie nie odnotowano analogicznego zwiększenia ryzyka u chorych leczonych H₂-blokerami [40].

OSTRE ŚRÓDMIĄSZOWE ZAPALENIE NEREK

Istnieją doniesienia na temat związku IPP z występowaniem ostrego śródmiąszowego zapalenia nerek. Niewielka liczba dotychczas opisanych przypadków wymaga potwierdzenia większymi badaniami. Niewykluczone jednak, że nadadzą one zagadnieniu znaczenie kliniczne, szczególnie w obliczu rosnącego zużycia leków tej grupy [17,27,29,37].

ZABURZENIA MIKROBIOMU JELITOWEGO

Zwiększone ryzyko występowania infekcji żołądkowych jest związane z osłabieniem bariery żołądkowej przy wzro-

ście pH powyżej 4,0 co występuje przy terapii IPP [20]. W latach 1994-2004 Dial i wsp. na podstawie analizy danych ponad 3 000 000 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej oszacowali względne ryzyko wystąpienia chorób związanych z *C. difficile* u osób przyjmujących IPP na 2,8 (95% CI, 2,1-3,9). Zaobserwowano również populacyjny wzrost zapadalności z 1 na 100 000 osób w 1994 r. do 22 na 100 000 osób w 2004 r. W okresie tym nastąpił wyraźny wzrost przepisywanych IPP oraz spadek ilości przepisywanych antybiotyków. Inne badania również potwierdzają związek przyczynowy między stosowaniem IPP a wzrostem częstości infekcji *C. difficile* [9,12,13]. Istnieją natomiast niejednoznaczne informacje na temat korelacji między zażywaniem IPP a częstością występowania zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO). Dokonana w 2013 r. przez Lo i wsp. metaanaliza jedenastu badań, wykazała wzrost ryzyka wystąpienia SIBO wśród pacjentów przyjmujących leki z tej grupy. Autorzy zwracają jednak uwagę na dużą rozbieżność zarówno pod względem metodologii jak i wyników porównywanych triali. Coraz częściej jednak zauważany związek przewlekłej terapii IPP z zaburzeniami mikroflory jelitowej skłania do rozważań nad zasadnością uzupełnienia takiej terapii o leki probiotyczne [33].

ZAPALENIA PŁUC

Leczenie chorych z IPP wiąże się ze zwiększoną liczebnością wewnątrzżołądkowych bakterii aerobowych [46]. Prawdopodobnie skutek mikroaspiracji, może się to przyczyniać do częstszego występowania pozaszpitalnych zapaleń płuc u ludzi leczonych IPP. Na podstawie dużego kohortowego badania Laheij i wsp. oszacowali, że osoby przyjmujące IPP ponad 2 razy częściej chorują na pozaszpitalne zapalenie płuc. Wyższym ryzykiem charakteryzowała się również grupa osób, które od ponad miesiąca nie przyjmowały tych leków [25]. IPP mogą się również przyczyniać do występowania wewnątrzszpitalnych zapaleń płuc wśród pacjentów w stanie ciężkim leżących na OIT [31].

OSTEOPOROZA

Opublikowane dotychczas badania wskazują na istnienie związku IPP z osteoporozą. Wiele z nich wykazało wpływ leków tej grupy na zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz częstość występowania złamańiskoenergetycznych, co może być związane z wpływem IPP na zmniejszenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego [16,22,44,10]. Khalili i wsp. w prospektywnym badaniu kohortowym w grupie prawie 80 000 kobiet w wieku pomenopauzalnym zanotowali 35% wzrost częstości złamań kości udowej wśród pacjentek, które przez minimum 2 lata regularnie przyjmowały IPP. W grupie palących kobiet przyjmujących IPP wzrost ryzyka był jeszcze wyższy i wyniósł 50% [22].

WNIOSKI

W ostatnim dwudziestolecu jest zauważalne wyraźne zwiększenie użycia inhibitorów pompy protonowej.

Rośnie też odsetek IPP stosowanych niezgodnie z obowiązującymi medycznymi wskazaniami i zaleceniami oraz nieuchronnie związane z tym koszty. Do szerokiego i nierozważnego ich stosowania przyczynia się to, że leki te uchodzą za bezpieczne, a poważne działania niepo-

żądane w czasie ich stosowania występują dosyć rzadko. Należy jednak mieć świadomość ich występowania, szczególnie konsekwencji niebezpośrednio związanych z tymi lekami, każdorazowo rozważyć wskazania do takiej terapii oraz potencjalne korzyści z jej stosowania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahrens D., Chenot J.F., Behrens G., Grimmsmann T., Kochen M.M.: Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2010; 66: 1265-1271
- [2] Akram F., Huang Y., Lim V., Huggan P.J., Merchant R.A.: Proton pump inhibitors: are we still prescribing them without valid indications? *Australas. Med. J.*, 2014; 7: 465-470
- [3] Albugeay M., Alfaraj N., Garb J., Seiler A., Lagu T.: Do hospitalists overuse proton pump inhibitors? Data from a contemporary cohort. *J. Hosp. Med.*, 2014; 9: 731-733
- [4] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 1999; 56: 347-379
- [5] Ayuk J., Gittoes N.J.: Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann. Clin. Biochem.*, 2014; 51: 179-188
- [6] Barletta J.F., Lat I., Micek S.T., Cohen H., Olsen K.M., Haas C.E.: Off-label use of gastrointestinal medications in the intensive care unit. *J. Intensive Care Med.*, 2015; 30: 217-225
- [7] Bashford J.N., Norwood J., Chapman S.R.: Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ*, 1998; 317: 452-456
- [8] Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., Marshall J.C., Leasa D., Hall R., Winton T.L., Rutledge F., Todd T.J., Roy P., Lacroix J., Griffith N., Willan A.: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 377-381
- [9] Cunningham R., Dale B., Undy B., Gaunt N.: Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J. Hosp. Infect.*, 2003; 54: 243-245
- [10] De Vries F., Cooper A.L., Cockle S.M., van Staa T.P., Cooper C.: Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos. Int.*, 2009; 20: 1989-1998
- [11] Deane A.M., Guyatt G.H.: Primum non nocere and challenging conventional treatment. *Intensive Care Med.*, 2015; 41: 933-935
- [12] Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D.: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*, 2004; 171: 33-38
- [13] Dial S., Delaney J.A., 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
- [14] Eid S.M., Boueiz A., Paranjy S., Mativo C., Landis R., Abougergi M.S.: Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern. Med.*, 2010; 49: 2561-2568
- [15] Fashner J., Gitu A.C.: Common gastrointestinal symptoms: risks of long-term proton pump inhibitor therapy. *FP Essent.*, 2013; 413: 29-39
- [16] Fraser L.A., Leslie W.D., Targownik L.E., Papaioannou A., Adachi J.D.: The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos. Int.*, 2013; 24: 1161-1168
- [17] Geevasinga N., Coleman P.L., Webster A.C., Roger S.D.: Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006; 4: 597-604
- [18] Heidelbaugh J.J.: Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 2013; 4: 125-133
- [19] Hollingworth S., Duncan E.L., Martin J.H.: Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2010; 19: 1019-1024
- [20] Howden C.W., Hunt R.H.: Relationship between gastric secretion and infection. *Gut*, 1987; 28: 96-107
- [21] Kelly O.B., Dillane C., Patchett S.E., Harewood G.C., Murray F.E.: The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Dig. Dis. Sci.*, 2015; 60: 2280-2286
- [22] Khalili H., Huang E.S., Jacobson B.C., Camargo C.A.Jr., Feskanich D., Chan A.T.: Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*, 2012; 344: e372
- [23] Krag M., Perner A., Wetterslev J., Wise M.P., Hylander Møller M.: Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. *Intensive Care Med.*, 2014; 40: 11-22
- [24] Labenz J., Petersen K.U., Rösch W., Koelz H.R.: A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003; 17: 1015-1019
- [25] Laheij R.J., Sturkenboom M.C., Hassing R.J., Dieleman J., Stricker B.H., Jansen J.B.: Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 2004; 292: 1955-1960
- [26] Lanas A., Ferrandez A.: Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging*, 2007; 24: 121-131
- [27] Leonard C.E., Freeman C.P., Newcomb C.W., Reese P.P., Herlim M., Bilker W.B., Hennessy S., Strom B.L.: Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2012; 21: 1155-1172
- [28] Leri F., Ayzenberg M., Voyce S.J., Klein A., Hartz L., Smego R.A.: Four-year trends of inappropriate proton pump inhibitor use after hospital discharge. *South. Med. J.*, 2013; 106: 270-273
- [29] Leven C., Hudier L., Picard S., Longuet H., Lorcay N., Cam G., Boukerroucha Z., Dolley-Hitze T., Le Cacheux P., Halimi J.M., Cornec Le Gall E., Hanrotel-Saliou C., Arreule A., Massad M., Duveau A. i wsp.: Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med.*, 2014; 43: 369-376
- [30] Liang J.F., Chen Y.T., Fuh J.L., Li S.Y., Chen T.J., Tang C.H., Wang S.J.: Proton pump inhibitor-related headaches: a nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. *Cephalalgia*, 2015; 35: 203-210

- [31] Lin L.M., Chen L.W., Liu Y.C., Hsu K.H., Hsieh C.Y., Chen H.Y.: Risk for hospital-acquired pneumonia from proton pump inhibitor or sucralfate in intensive care units. *J. Food Drug Anal.*, 2012; 20: 570-576
- [32] Lundell L., Havu N., Miettinen P., Myrvold H.E., Wallin L., Julkunen R., Levander K., Hatlebakk J.G., Liedman B., Lamm M., Malm A., Walan A.: Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 23: 639-647
- [33] Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.*, 2014; 89: 1699-1709
- [34] Nishtala P.S., Soo L.: Proton pump inhibitors utilisation in older people in New Zealand from 2005 to 2013. *Intern. Med. J.*, 2015; 45: 624-629
- [35] Nørsett K.G., Laegreid A., Kusnierczyk W., Langaas M., Ylving S., Fossmark R., Myhre S., Falkmer S., Waldum H.L., Sandvik A.K.: Changes in gene expression of gastric mucosa during therapeutic acid inhibition. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 20: 613-623
- [36] Ramirez E., Lei S.H., Borobia A.M., Piñana E., Fudio S., Muñoz R., Campos A., Carcas A.J., Frias J.: Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2010; 5: 288-297
- [37] Ray S., Delaney M., Muller A.F.: Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ*, 2010; 341: c4412
- [38] Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P.: Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*, 2009; 137: 80-87
- [39] Sanders S.W.: Pathogenesis and treatment of acid peptic disorders: comparison of proton pump inhibitors with other antiulcer agents. *Clin. Ther.*, 1996; 18: 2-34
- [40] Shah N.H., LePendu P., Bauer-Mehren A., Ghebremariam Y.T., Iyer S.V., Marcus J., Nead K.T., Cooke J.P., Leeper N.J.: Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One*, 2015; 10: e0124653
- [41] Spirt M.J., Stanley S.: Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit. Care Nurse*, 2006; 26: 18-20
- [42] Stollman N., Metz D.C.: Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J. Crit. Care*, 2005; 20: 35-45
- [43] Suzuki H., Hibi T.: Novel effects other than antisecretory action and off-label use of proton pump inhibitors. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005; 6: 59-67
- [44] Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S., Goltzman D., Jamal S.A., Kreiger N., Josse R.G., Kaiser S.M., Kovacs C.S., Prior J.C., Zhou W.: The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am. J. Gastroenterol.*, 2012; 107: 1361-1369
- [45] Thomson A.B., Sauve M.D., Kassam N., Kamitakahara H.: Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 2323-2330
- [46] Väkeväinen S., Tillonen J., Salaspuro M., Jousimies-Somer H., Nuutinen H., Färkkilä M.: Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2000; 14: 1511-1518
- [47] Waldum H.L., Arnestad J.S., Brenna E., Eide I., Syversen U., Sandvik A.K.: Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut*, 1996; 39: 649-653
- [48] Woerkmom M. van, Piepenbrink H., Godman B., Metz J. de, Campbell S., Bennie M., Eimers M., Gustafsson L.L.: Ongoing measures to enhance the efficiency of prescribing of proton pump inhibitors and statins in the Netherlands: influence and future implications. *J. Comp. Eff. Res.*, 2012; 1: 527-538
- [49] Wolfe M.M., Sachs G.: Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, 2000; 118 (Suppl. 1): 9-31

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.