

Jacek Kozłowski, Anna Kardymowicz, Jacek Manitus

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów pompy protonowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek — aktualny stan wiedzy

Safety of proton pump inhibitors in patients with chronic kidney disease — current state of knowledge

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPI) are commonly used drugs which decrease gastric acid secretion. In recent years, a systematic increase in use of these drugs has been observed. The question arises whether the therapy is safety and indicated. There is increasing evidence that the use of proton pump inhibitors is associated with the development of kidney disease. This paper presents the current state

of knowledge regarding the indications and safety of PPI therapy and discusses adverse effects relevant to the nephrologist. Further studies of safety are required in the population of patients with chronic kidney disease during pre-dialysis period and undergoing dialysis, as well as development of guidelines for the use of PPI in this group of patients.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 2, 77–84

Key words: proton pump inhibitors, chronic kidney disease, acute kidney injury, adverse effects

WSTĘP

Inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*) są powszechnie stosowanymi lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego poprzez nieodwracalne hamowanie ATP-azy wodorowo-potasowej obecnej w komórkach okładzinowych żołądka. Dzięki temu odgrywają kluczową rolę w gojeniu się owrzodzeń błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz w leczeniu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego poprzez zmniejszenie drażniącego wpływu soku żołądkowego, stabilizację skrzepu i poprawę hemostazy [1].

W ostatnich latach obserwuje się systematyczny wzrost ich użycia [2]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia omeprazol zajął 6. miejsce na liście 25 leków generujących

najwyższe koszty w roku 2009/2010 (łącznie kwota refundacji: 212 310 800,23 zł), natomiast miejsce 11. zajął pantoprazol [3].

Jedną z przyczyn tak powszechnego stosowania tych leków jest panujące przekonanie o ich bezpieczeństwie. Jednakże coraz więcej badań wskazuje na ryzyko związane z ich stosowaniem, szczególnie w kontekście przewlekłej choroby nerek (PChN). Rodzi to pytanie o bezpieczeństwo oraz zasadność terapii zarówno w populacji ogólnej, jak i w grupie chorych z PChN w okresie predializacyjnym oraz leczonych nerkozastępczo.

ZASADY STOSOWANIA PPI

Wskazania amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug*

Adres do korespondencji:

lek. Jacek Kozłowski
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia
Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1
im. Dr. A. Jurasza
ul. Curie Skłodowskiej 9,
85–094 Bydgoszcz
tel.: 52 585 45 40
e-mail: jacek.p.kozlowski@gmail.com

Tabela 1. Wskazania amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania inhibitorów pompy protonowej [10]

Refluksowe zapalenie przełyku oraz leczenie podtrzymujące po jego wyleczeniu
Choroba refluksowa przełyku (GERD, <i>gastrointestinal reflux disease</i>)
Prewencja choroby wrzodowej żołądka związanej z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>
Zespół Zollingera-Ellisona
Leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy
W objawowym leczeniu częstej zgagi (tzn. przy objawach występujących co najmniej 2 razy w tygodniu)

Administration) do stosowania leków z grupy PPI przedstawiono w tabeli 1. Wskazania restrykcyjne w Polsce dla omeprazolu są podobne, przy czym prewencyjne zastosowanie PPI przy jednoczesnym przyjmowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) jest dopuszczalne u chorych z grupy ryzyka rozwoju choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, powyżej 60. roku życia, z owrzodzeniami żołądka lub dwunastnicy albo krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie [4].

W większości wskazań leczenie jest okresowe i trwa kilka tygodni, istnieje jednak możliwość wydłużenia terapii lub zwiększenia dawki leku w razie braku efektu terapeutycznego (tab. 2).

Według zaleceń międzynarodowego konsensusu dotyczącego postępowania u chorych z nieżyłakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, po zaopatrzeniu endoskopowym krwawienia należy włączyć PPI dożylnie w dużej dawce (np. omeprazol 80 mg) przez 72 godziny, a następnie kontynuować leczenie doustne w dawce i czasie dostosowanych do etiologii krwawienia [5].

Najwięcej kontrowersji budzi stosowanie PPI w profilaktyce wrzodów stresowych, z czego wynika brak powszechnie przyjętych w Polsce wytycznych. Wskazania do profilaktycznego stosowania PPI według wytycznych brytyjskich *Joint Trust Guideline* przedstawiono w tabeli 3 [6]. Zgodnie z przedstawionymi w nich rekomendacjami należy unikać rutynowego stosowania PPI u wszystkich chorych w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT). Codziennie trzeba oceniać wskazania do kontynuacji stosowanej profilaktyki i zaprzestać jej w przypadku ustąpienia wskazań lub w momencie rozpoczęcia pełnego żywienia dojelitowego.

Przeciwwskazania do stosowania PPI obejmują nadwrażliwość na substancję czynną, jej pochodne lub substancje pomocnicze. Przy zaburzeniach czynności wątroby dawki omeprazolu i pantoprazolu nie powinny przekraczać 20 mg na dobę [4].

Przy stosowaniu leków z grupy PPI należy zwrócić uwagę na możliwość występowania interakcji lekowych. Ze względu na hamowanie

Tabela 2. Dawkowanie i czas leczenia omeprazolem w zależności od wskazań klinicznych — opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Omeprazole Genoptim 20 mg, kapsułki [4] oraz wytycznych *Joint Trust Guideline* [6] — w wytycznych uwzględniono lanzoprazol w dawce 15 mg (dawka równoważna 20 mg omeprazolu [32])

Wskazanie	Dawka omeprazolu	Czas trwania leczenia
Owrzodzenie dwunastnicy	20 mg	2 tygodnie
Owrzodzenie dwunastnicy odporne na leczenie	40 mg	4 tygodnie
Owrzodzenie żołądka	20 mg	4 tygodnie
Owrzodzenie żołądka odporne na leczenie	40 mg	8 tygodni
Eradykacja <i>H. pylori</i> (schemat z klarytromycyną 500 mg i amoksycyliną 1000 mg)	2 × 20 mg	1 tydzień
Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy związane ze stosowaniem NSAID	20 mg	4 tygodnie
Refluksowe zapalenie przełyku	20 mg	4 tygodnie
Leczenie podtrzymujące u chorych z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku	10 mg	Bezterminowo
Zespół Zollingera-Ellisona	20–120 mg indywidualnie	Bezterminowo
Profilaktyka owrzodzeń stresowych	20 mg	–
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Bolus 80 mg <i>i.v.</i> , następnie wlew 8 mg/godz. przez 72 godz.	–

NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela 3. Wskazania do profilaktycznego stosowania inhibitorów pompy protonowej według wytycznych *Joint Trust Guideline* [6]

Przewidywany czas wentylacji mechanicznej > 48 godz.
Koagulopatia (definiowana jako INR > 1,5 lub PLT < 50 × 10 ⁹ /l)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem pompy protonowej/antagonistą receptorów H2
Niewydolność nerek lub wątroby
Oparzenie > 35% powierzchni ciała
Glikokortykosteroidy w wysokiej dawce (> 250 mg hydrokortyzonu na dobę)
Podwójna terapia przeciwplateletowa

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PLT (*platelets*) — płytki krwi

aktywności cytochromu P450, w szczególności izoform 2C19 i 3A4, omeprazol wydłuża czas eliminacji leków, takich jak: warfaryna, nifedypina, cyklosporyna, diazepam, fenytoina, diklofenak [1]. Nie należy stosować omeprazolu łącznie z nefinawirem i atazanawirem ze względu na istotne zmniejszenie średniej ekspozycji na substancję czynną i jej aktywne metabolity oraz mniejszą skuteczność leczenia przeciwwirusowego [4].

Jak wykazano, dostępność biologiczna aktywnego metabolitu klopidogrelu zmniejsza się nawet o 46% w przypadku równoczesnego przyjmowania omeprazolu [4]. Jednakże dane dotyczące wpływu klinicznego opisywanej interakcji nie są jednoznaczne, dlatego zgodnie ze wspólnym stanowiskiem *American College of Cardiology Foundation*, *American College of Gastroenterology* i *American Heart Association* (ACCF/ACG/AHA 2010) PPI są zalecane u chorych z grup ryzyka oraz z krwawieniem z przewodu pokarmowego w wywiadzie, wymagających leczenia przeciwplateletowego [7].

Omeprazol powoduje zwiększenie biodostępności digoksyny o około 10%. Mimo że rzadko obserwuje się kliniczne objawy zatrucia, to zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego stosowania obydwu leków [4].

FARMAKOKINETYKA U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Inhibitory pompy protonowej są prolekami aktywowanymi pod wpływem kwaśnego środowiska, które cechują się krótkim (ok. 1-godzinnym) okresem półtrwania i podlegają metabolizmowi przez cytochromy

CYP2C19 i 3A4 w hepatocytach. Efekt kliniczny jest proporcjonalny do pola powierzchni pod krzywą (AUC, *area under the curve*) stężenia leku w surowicy, które ulega zwiększeniu w przypadku uszkodzenia wątroby lub u osób z mutacjami cytochromów (tzw. *poor metabolizers*). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u chorym dializowanych, nie jest wymagana zmiana dawkowania PPI [8]. Jak wykazano w przypadku lanzoprazolu i jego metabolitów, PPI podlegają eliminacji w czasie zabiegu hemodializy jedynie w niewielkim stopniu [9].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Leki z grupy PPI nie są pozbawione działań niepożądanych. Najczęściej wymienia się wśród nich: ból głowy [1, 10, 11], zawroty głowy [11], biegunkę [11, 12], wzdęcia i nudności [10]. Poważniejsze powikłania obejmują zwiększone ryzyko zakażenia układu pokarmowego szczepami *Clostridium difficile* [1, 10–12] i *Campylobacter jejuni* oraz wystąpienia pozaszpitalnego zapalenia płuc (zwłaszcza u osób obciążonych astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) [1, 12, 13], niedoboru witaminy B12 [1, 10, 12], osteoporozy i złamań [1, 10, 12], hipomagnezemii [10, 12], toksycznego uszkodzenia szpiku i reakcji anafilaktycznej [1, 13]. W pojedynczym badaniu z 2013 roku wykazano nawet zwiększoną śmiertelność u osób starszych zażywających leki z grupy PPI [12].

Istnieje również coraz więcej dowodów łączących stosowanie PPI z rozwojem chorób nerek: ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*), w tym ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek (AIN, *acute interstitial nephritis*), oraz PChN.

OSTRE USZKODZENIE NEREK U OSÓB BEZ ROZPOZNANEJ PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Ostre uszkodzenie nerek jest zespołem klinicznym o różnorodnej (przednerkowej, miąższowej, zanerkowej) etiologii, w którym następuje gwałtowne pogorszenie czynności nerek definiowane jako dynamiczny wzrost stężenia kreatyniny (co najmniej o 0,3 mg/dl w ciągu 48 godz. lub 1,5-krotnie w ciągu 7 dni) lub spadek diurezy (< 0,5 ml/kg/godz. przez 6 godz.).

Pierwsze doniesienie o ostrej niewydolności nerek (ARF, *acute renal failure*) wywołanej przez omeprazol pochodzi już z 1992 roku [11].

►► Działania niepożądane zależą od czasu stosowania i dawki, dlatego należy stosować PPI w najmniejszej skutecznej dawce, przez ograniczony czas i przy jednoznacznych wskazaniach ◀◀

Od tego czasu wielokrotnie wykazano wpływ leków z grupy PPI na pogorszenie czynności nerek. W amerykańskim badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym przez Klepsera i wsp. wykazano 2-krotny wzrost zapadalności na AKI w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia PPI [14]. Jednocześnie nie obserwowano podobnej zależności przy stosowaniu leków z grupy H2-blokerów, co miało wskazywać na PPI jako najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny uszkodzenia nerek.

Szczególnie wysokim ryzykiem są obarczone osoby starsze. Analizując dane z rejestru refundacji leków w Ontario w Kanadzie, Antoniou i wsp. wykazali ponad 2-krotnie większą częstość hospitalizacji z powodu AKI u osób powyżej 65 roku życia przyjmujących PPI w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi leków z tej grupy [14, 15]. U 59% pacjentów kontynuowano leczenie PPI po wypisaniu ze szpitala, przy czym u 7,5% z nich ponownie wystąpiło AKI. Wskazuje to na PPI jako przyczynę AKI przynajmniej u części wrażliwych chorych oraz potrzebę weryfikacji kontynuacji leczenia tymi lekami po zakończeniu leczenia szpitalnego.

Podstawowym mechanizmem uszkodzenia nerek po ekspozycji na leki z grupy PPI pozostaje AIN, w którym w wyniku reakcji nadwrażliwości dochodzi do powstania nacieku z komórek zapalnych w tkance śródmiąższowej nerki. Pierwszy opis serii przypadków AIN wywołanego przez PPI pochodzi z 2006 roku. W badaniu australijskim [14] przeanalizowano wyniki biopsji nerki w 2 szpitalach w okresie 10-letnim. Rozpoznanie AIN postawiono w 18 przypadkach, przy czym wyniki dotyczyły pacjentów starszych (> 70. rż.), a najbardziej prawdopodobnym czynnikiem sprawczym wydawały się PPI (jako niedawno włączone leki — do 11 tygodni — bez innych zmian w farmakoterapii). Z kolei w badaniu nowozelandzkim spośród 87 przypadków AIN 15 (17%) uznano za wywołane PPI [14]. U 2 pacjentów AIN wystąpiło po zwiększeniu dawki PPI, co wskazuje na potrzebę weryfikacji nie tylko wskazań do stosowania leków z grupy PPI, ale również zalecanego dawkowania. W większości przypadków odstawienie PPI spowodowało poprawę czynności filtracyjnej nerek. Jeden chory wymagał wznowienia leczenia PPI, co doprowadziło do powtórnego epizodu AKI.

Również Geevasinga i wsp. w swoim badaniu opisali 28 przypadków AIN potwierdzonych biopsyjnie, spośród których 18 (64%) autorzy wiąжали z przyjmowaniem PPI [11]. Średnia wieku badanych wynosiła 74 lata.

Po odstawieniu leków z grupy PPI u większości osób obserwowano poprawę w zakresie filtracji kłębuszkowej.

Wydaje się, że AIN jako reakcja idiosyncratyczna stanowi efekt klasy. W literaturze opisywano przypadki AIN wywołanego przez omeprazol, rabeprazol, esomeprazol i pantoprazol [11]. Również w prospektywnym badaniu kohortowym z Ontario, obejmującym populację 290 592 pacjentów powyżej 66. roku życia przyjmujących PPI, wykazano ponad 2-krotnie wyższą zapadalność na AKI w ciągu 120 dni w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym ryzyko rozwoju AKI było porównywalne niezależnie od stosowanego preparatu z grupy PPI [14].

ZAPADALNOŚĆ NA PRZEWLEKŁĄ CHOROBE NEREK

Wiele dowodów wskazuje na zwiększoną zapadalność na PChN wśród osób przyjmujących leki z grupy PPI. Lazarus i wsp. na podstawie danych z dużego prospektywnego badania *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) obejmującego populację 15 792 dorosłych Amerykanów w wieku od 45 do 64 lat wykazali 1,5-krotnie większe ryzyko rozwoju PChN u chorych przyjmujących PPI [14]. Opisywana zależność utrzymywała się przy uwzględnieniu innych czynników ryzyka PChN oraz przy porównaniu PPI z blokerami receptora H2, w przypadku których nie obserwowano zwiększonego ryzyka PChN. Zauważono również wzrost ryzyka przy stosowaniu PPI 2 razy dziennie.

Również Xie i wsp. w czasie 5-letniej obserwacji na podstawie danych Departamentu Stanów Zjednoczonych do spraw Weteranów opisali 1,2-krotnie większe ryzyko rozwoju PChN definiowanej jako spadek współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m² w 2 badaniach w odstępie co najmniej 90 dni u osób przyjmujących leki z grupy PPI. Wykazali również wzrost ryzyka rozwoju PChN wraz z czasem trwania leczenia PPI [16].

Podobnych obserwacji dokonali Aurora i wsp., którzy zaobserwowali wzrost zapadalności na PChN oraz zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów przyjmujących PPI w populacji amerykańskiej [17].

PROGRESJA PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Przyjmowanie PPI może być szczególnie szkodliwe u osób z wcześniej rozpoznaną

PChN W badaniu na populacji tajwańskiej Peng i wsp. porównali 3808 pacjentów z chorobami nerek (definiowanymi jako rozpoznania ICD-9-CM 580–589), u których rozwinęła się schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) i rozpoczęli leczenie nerkozastępcze w latach 2006–2011, z 3808 osobami z grupy kontrolnej z chorobami nerek, którzy nie wymagali leczenia nerkozastępczego [14]. Chorzy z ESRD 1,88-krotnie częściej przyjmowali PPI w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano również większe ryzyko rozwoju ESRD przy stosowaniu większych dawek PPI. Jednakże, jak zauważyli autorzy, dane dotyczące współchorobowości z rejestru *National Health Institute Research Database* były niedostępne.

Znanym czynnikiem progresji PChN są nawracające epizody AKI [18]. Ten mechanizm w przypadku przyjmowania PPI został jednak podany w wątpliwość przez Xie i wsp., którzy wykazali, że jedynie u około 50% pacjentów potwierdzone epizody ostrego uszkodzenia nerek przyczyniły się do postępującego spadku filtracji kłębuszkowej [19]. Sugeruje to, że za pogorszenie funkcji nerek mogą odpowiadać niewykryte epizody AKI, epizody subklinicznego uszkodzenia nerek (niespełniających kryteriów rozpoznania AKI) lub inny mechanizm związany z PPI. Z tego powodu autorzy podkreślają, że monitorowanie stężenia kreatyniny u chorych przyjmujących PPI nie stanowi skutecznej metody wykrywania chorych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PChN.

Również Klatte i wsp. w badaniu na populacji szwedzkiej wykazali nawet 2,4-krotnie większe ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek przy stosowaniu PPI, przy czym nie obserwowano podobnej zależności dla blokerów receptora H2 [20]. Ryzyko progresji PChN zwiększało się wraz z sumacyjną dawką PPI. Efekt ten był najbardziej wyrażony przy rozpoczęciu terapii, co wskazuje, że część pacjentów wykazuje większą wrażliwość niż pozostali. Nie istnieje jednak skuteczna metoda identyfikacji tych chorych.

HIPOMAGNEZEMIA

Stosowanie IPP, szczególnie w połączeniu z diuretykami, łączy się z ryzykiem rozwoju hipomagnezemii. W 2011 roku FDA wydała zalecenie, aby u chorych długotrwale leczonych PPI monitorować stężenie magnezu i rozważyć odstawienie leku w przypadku hipomagnezemii.

Jak wykazali Tin i wsp. na podstawie danych z badania ARIC [21], ryzyko rozwoju PChN zwiększa się 1,7-krotnie wśród osób z niskim stężeniem magnezu w surowicy (< 0,7 mmol/l) i stanowi niezależny czynnik ryzyka.

Misra i wsp. oraz Alhosaini i wsp. w niezależnych badaniach wykazali, że średnie stężenie magnezu w surowicy u pacjentów hemodializowanych jest niższe wśród chorych przyjmujących leki z grupy PPI. Jest to o tyle istotne, ponieważ wiele badań wskazuje na związek hipomagnezemii u chorych hemodializowanych ze zwiększoną śmiertelnością i częstością incydentów sercowo-naczyniowych [22, 23]. Natomiast zgodnie z badaniem tureckim na niewielkiej populacji chorych stężenie magnezu w płynie dializacyjnym ma większy wpływ na stężenie magnezu w surowicy niż przyjmowanie PPI [24].

ZABURZENIA MIKROFLORY JELITOWEJ

Coraz więcej dowodów wskazuje na zmianę mikroflory jelitowej u chorych z PChN oraz na progresję choroby wywołaną toksynami bakteryjnymi [25]. Aronov i wsp. wykazali zwiększoną syntezę toksyn mocznicowych, między innymi siarczanu indoksydu i p-krezolu, w okolicy chorych dializowanych. W innych badaniach dowiedziono, że powyższe związki wpływają na progresję PChN i uszkodzenie komórek cewek nerkowych. Również subkliniczna endotoksemia przyczynia się do stymulowania stanu zapalnego u chorych z PChN.

Równocześnie w badaniu Imhann i wsp. wykazali niekorzystne zmiany flory jelitowej u chorych przyjmujących PPI, predysponujące między innymi do zakażeń *Clostridium difficile* [26]. Jak dotąd nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zmian flory jelitowej przy zmniejszonej kwasności żołądka na przebieg PChN.

DEMINERALIZACJA KOŚCI

O'Connel i wsp. wykazali zmniejszone wchłanianie wapnia z jelita przy długotrwałym stosowaniu PPI [27]. W wielu badaniach wykazano również, że PPI prowadzą do demineralizacji kości i zwiększonego ryzyka złamań, zwłaszcza u osób starszych. Zgodnie z zaleceniami FDA u osób starszych należy stosować najmniejsze dawki PPI przez najkrótszy czas, natomiast wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego (AGS, *American Geriatrics Society*) z 2015 roku zalecają unikanie

▶▶U pacjentów z PChN obserwuje się szybszą progresję choroby, zwiększoną śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym ryzyko jest umiarkowanie zwiększone◀◀

stosowania PPI dłużej niż 8 tygodni. Nie istnieją obecnie badania dotyczące wpływu PPI na przebieg zespołu zaburzeń mineralnych i kostnych u chorych z PChN.

INCYDENTY SERCOWO-NACZYNIOWE

W badaniu obserwacyjnym na populacji hiszpańskiej de Francisco i wsp. wykazali zwiększoną całkowitą śmiertelność oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych hemodializowanych, którzy równocześnie byli leczeni PPI [28].

PATOMECHANIZM USZKODZENIA NEREK POD WPLYWEM PPI

Przyjmuje się, że czynnikiem inicjującym AIN jest reakcja nadwrażliwości na lek lub jego metabolit. Leki mogą działać jako hapteny, modyfikując antygeny znajdujące się w nerce, lub tworzyć kompleksy z przeciwciałami [11]. W biopsji nerki obserwuje się nacieki komórkowe złożone głównie z limfocytów T oraz obrzęk śródmiąższu z uszkodzeniem cewek nerkowych i następującym włóknieniem.

Wśród mechanizmów prowadzących do rozwoju PChN należy wymienić nawracające epizody AKI prowadzące do stopniowej utraty prawidłowych nefronów [18]. Hipomagnezemia jest obecnie łączona z rozwojem PChN oraz z zaburzeniem funkcji śródbłonka, przyspieszonym wapnieniem ścian naczyń i zwiększoną agregacją płytek [21]. Również mutacje genu *HNF1β* kodującego czynnik transkrypcyjny mogą prowadzić do rozwoju PChN z hipomagnezemią [29]. Ponadto PPI mogą zaburzać zjawisko fali zasadowej (*alalkaline tide*) powstałej przez uwolnienie wodorowęglanów z komórek okładzinowych żołądka [14]. Obserwowano również zaburzenie funkcji lizosomów wywołane aktywacją PPI prowadzące do stresu oksydacyjnego, przy czym zjawiska tego nie stwierdzono w przypadku pantoprazolu ze względu na jego aktywację w niższym pH. Inny mechanizm uszkodzenia nerek obejmuje zahamowanie dimetyloaminohydrolazy dimetyloargininowej, co powoduje zwiększenie stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), zmniejszenie produkcji tlenu azotu i dysfunkcję śródbłonka naczyniowego [28].

NADUŻYWANIE PPI

Leki z grupy PPI są często nadużywane mimo licznych działań niepożądanych i stosowane

przy braku wyraźnych wskazań. Skalę problemu próbowali ocenić Pham i wsp. [30], dokonując przeglądu leków stosowanych w szpitalu Uniwersytetu w Michigan w okresie od czerwca do sierpnia 2013 roku. Przed przyjęciem do szpitala PPI przyjmowało 21,6% chorych. W czasie pobytu odsetek ten wzrósł do 60,1%, przy wypisie zalecano kontynuację leczenia PPI u 42,7% pacjentów. Jednocześnie w 69,1% przypadków nie stwierdzono ewidentnych wskazań do leczenia zmniejszającego kwasność soku żołądkowego.

Ze względu na powszechne nieprawidłowe dotychczas stosowanie PPI opracowano wytyczne mające na celu zmniejszenie ich użycia. W lipcu 2000 roku *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikował wytyczne leczenia choroby refluksowej przełyku i dyspepsji u dorosłych (NICE CG 184, zrewidowane w 2005 r.) [31]. Nacisk został położony na interwencje niefarmakologiczne, takie jak zdrowe odżywianie, rzucenie palenia, redukcja masy ciała. Autorzy zalecają krótkotrwałe stosowanie leków w najmniejszej skutecznej dawce, a w przypadku długotrwałego stosowania — regularną ocenę wskazań do kontynuowania terapii [12, 13, 31].

Kanadyjska organizacja *deprescribing.org* opracowała algorytm odstawiania leków z grupy PPI [20] dopuszczający ich długotrwałe stosowanie jedynie w wybranych przypadkach, takich jak przełyk Barretta, ciężkie zapalenie przełyku, udokumentowany wywiad krwawienia z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy oraz długotrwałe stosowanie NSAID u osób z grup ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nacisk został położony na rozpoznanie czasowych wskazań do stosowania PPI (leczenie choroby wrzodowej, profilaktyka wrzodu stresowego w warunkach OIT, eradykacja *H. pylori*), gdyż często leczenie jest niepotrzebnie kontynuowane.

Nadużywanie leków z grupy PPI prawdopodobnie nie wynika jednak z braku wiedzy lub nieświadomości problemu wśród lekarzy. Batuwitage i wsp. [13] 2-krotnie przeprowadzili audyt w szpitalu uniwersyteckim w Sketty w Zjednoczonym Królestwie. Pomiędzy dwoma audytami miała miejsce interwencja edukacyjna w formie dystrybucji ulotek z wytycznymi dotyczącymi stosowania PPI oraz stwierdzanymi przez badaczy w czasie pierwszego audytu obserwacjami. W czasie pierwszego audytu ustalono, że wśród chorych otrzymujących PPI aż u 54% nie istniały ewidentne wskazania do ich stosowania. W czasie

drugiego audytu nie zaobserwowano istotnej zmiany — wśród chorych otrzymujących PPI u 51% nie stwierdzono ewidentnych wskazań. Zdaniem autorów może to wynikać z faktu, że lekarze są skłonni do leczenia objawowego bez pogłębiania diagnostyki obserwowanych objawów ze strony przewodu pokarmowego lub z rozbieżności między wytycznymi dotyczącymi stosowania PPI a oczekiwaniami pacjentów i osobistym doświadczeniem lekarzy. Możliwym rozwiązaniem problemu mogłoby być opracowanie obiektywnych skal klinicznych pozwalających w sposób bezpieczny na odstąpienie od włączania PPI, wymaga to jednak dalszych badań.

PODSUMOWANIE

- Inhibitory pompy protonowej są uważane za leki bezpieczne, co prowadzi do ich nadużywania i długotrwałego stosowania mimo braku jednoznacznych wskazań.
- Stosowanie PPI wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na choroby nerek (AKI, AIN, PChN).
- U pacjentów z PChN obserwuje się szybszą progresję choroby, zwiększoną śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym ryzyko jest umiarkowanie zwiększone.

- Szczególnie narażone na rozwój powikłań są osoby starsze.
- Działania niepożądane zależą od czasu trwania terapii i dawki leku, dlatego należy stosować PPI w najmniejszej skutecznej dawce, przez ograniczony czas i przy jednoznacznych wskazaniach.
- U chorych długotrwanie przyjmujących PPI należy regularnie rozważać dalsze wskazania do leczenia (*deprescribing*).
- Monitorowanie stężenia kreatyniny nie pozwala zapobiec incydentom AKI i progresji PChN.
- U chorych z PChN uzasadnione może być monitorowanie stężenia magnezu i odstawienie leczenia PPI w przypadku hipomagnezemii.
- Epizody AIN wymagają wczesnego rozpoznania, odstawienia PPI i wdrożenia odpowiedniego leczenia.
- Istnieje potrzeba dalszych badań nad bezpieczeństwem stosowania PPI w populacji chorych z PChN w okresie predializacyjnym i poddawanych dializoterapii oraz stworzenie wytycznych dotyczących stosowania PPI w tej grupie chorych.

▶▶Leki z grupy PPI są często nadużywane mimo licznych działań niepożądanych i stosowane przy braku wyraźnych wskazań◀◀

STRESZCZENIE

Inhibitory pompy protonowej (PPI) są powszechnie stosowanymi lekami zmniejszającymi kwasność soku żołądkowego. W ostatnich latach obserwuje się systematyczny wzrost ich użycia. Rodzi to pytanie o bezpieczeństwo oraz zasadność terapii. Istnieje coraz więcej dowodów łączących stosowanie inhibitorów pompy protonowej z rozwojem chorób nerek. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący wskazań i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów pompy protonowej oraz

omówiono działania niepożądane istotne z punktu widzenia nefrologa. Istnieje potrzeba dalszych badań nad bezpieczeństwem stosowania tych leków w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w okresie predializacyjnym i poddawanych dializoterapii oraz stworzenia wytycznych dotyczących stosowania inhibitorów pompy protonowej w tej grupie chorych.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 2, 77–84

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, przewlekła choroba nerek, ostre uszkodzenie nerek, działania niepożądane

1. Stadnicki A., Kowalska-Pawełek A. Wskazania i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów pompy protonowej. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 67–72.
2. Lazarus B., Chen Y., Wilson F.P. i wsp. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 238–246.
3. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Gospodarki Lekami, Wydział Analiz i Monitorowania Refundacji. Raport na temat wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu refundacji leków w roku 2010, Warszawa, kwiecień 2011.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omeprazole Genoptim 20 mg, kapsułki. http://leki.urpl.gov.pl/files/09_Omeprazole_Genoptim.pdf.
5. Barkun A.N., Bardou M., Kuipers E.J. i wsp.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 101–113.
6. Hutchinson S. Joint Trust Guideline for: Use of Stress Ulcer Prophylaxis in Adult Critically Ill Patients.

Piśmiennictwo

7. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. i wsp., ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thiopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2533–2549. doi: AJG 2010.445.
8. Shin J.M., Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors, *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013; 19: 25–35.
9. Karol M.D. Pharmacokinetics of lansoprazole in hemodialysis patients. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 815–820.
10. Proton pump inhibitors: use In adults, Centers for Medicare and Medicaid Services, October 2015. <https://www.cms.gov/>.
11. Geevasinga N., Coleman P., Webster A.C., Roger S.D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 597–604.
12. Hicks S., Smith K. Safety of long term proton pump inhibitors (PPIs), *PrescQIPP Bulletin* 2015; 92.
13. Batuwitage B.T., Kingham J.G.C., Morgan N.E., Bartlett R.L. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83: 66–68.
14. Toth-Manikowski S., Grams M.E. Proton pump inhibitors and kidney disease — GI upset for the nephrologist? *Kidney Int. Rep.* 2017; 2: 297–301.
15. Antoniu T., Macdonald E.M., Hollands S. i wsp. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury In older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015; 3: E166–E171.
16. Xie Y., Bowe B., Li T., Xian H., Balasubramanian S., Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 3153–3163.
17. Arora P., Gupta A., Golzy M. i wsp., Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease, *BMC Nephrol.* 2016; 17: 112.
18. Okusa M.D., Chertow G.M., Portilla D.; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 520–522.
19. Xie Y., Bowe B., Li T., Xian H., Yan Y., Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury, *Kidney Int.* 2017; 91: 1482–1494.
20. Klatter D.C.F., Gasparini A., Xu H. i wsp., Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 702–710.
21. Tin A., Grams M.E., Maruthur N.M. i wsp. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 87: 820–827.
22. Misra P.S., Alam A., Lipman M.L., Nessim S.J. The relationship between proton pump inhibitor use and serum magnesium concentration among hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology* 2015; 16: 136.
23. Alhosaini M., Walter J.S., Singh S., Dieter R.S., Hsieh A., Leehey D.J. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: Role of proton pump inhibitors. *Am. J. Nephrol.* 2014; 39: 204–209.
24. Erdem E. Proton pump inhibitors use in hemodialysis patients and serum magnesium levels. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 21689–21693.
25. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 657–670.
26. Imhann F., Bonder M.J., Vich Vila A. i wsp. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2015; 1–9.
27. Maes M.L., Fixen D.R., Linnebur S.A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2017; 8: 273–297.
28. De Francisco A.L.M., Varas J., Ramos R. i wsp. Proton pump inhibitor usage and the risk of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int. Rep.* 2018; 3: 374–384.
29. Musetti C., Quaglia M., Stratta P., Giordano M. Hypomagnesemia and progressive chronic kidney disease: thinking of HNF1B and other genetic nephropathies. *Kidney Int.* 2015; 88: 641.
30. Pham C.Q.D., Regal R.E., Bostwick T.R., Knauf K.S. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service, *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 1261–1266.
31. NICE CG184. Gastroesophageal reflux disease and dyspepsia In adults: investigation and management.
32. Wocial T. Czy jest nam potrzebnyesomeprazol? *Gastroenterologia Kliniczna* 2010; 2: 56–63.