

Rizika dlouhodobé antisekreční terapie

R. Kroupa, J. Dolina

Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Souhrn: Farmakoterapie vedoucí ke snížení tvorby kyseliny solné v žaludku je v současné době základní strategií léčby většiny onemocnění horní části trávicího traktu. Dominantní úlohu mají inhibitory protonové pumpy (PPI). Základní indikací k dlouhodobému podávání PPI je refluxní nemoc jícnu. Chronické užívání může být spojeno s nežádoucími účinky. Potenciální rizika jsou spojena s malabsorpcí určitých látek z potravy a jejich karencí, bakteriálním přerůstáním a zvýšeným výskytem infekcí nebo ovlivněním regulace proliferace nejen žaludeční sliznice. Individuální rizika jsou nízká, podklady pro jejich hodnocení pocházejí většinou z populačních studií. I když přínos léčby mnohonásobně převažuje možná teoretická rizika, je rozumné uvažovat o správné indikaci a podávání co nejnižší účinné dávky.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy – antacida – refluxní nemoc jícnu – terapie – nežádoucí účinky

Risk of long-term antisecretory treatment with proton pump inhibitors

Summary: At present, pharmacotherapy leading to a reduction in hydrochloric acid production in the stomach constitutes the core treatment strategy for the majority of the upper intestinal tract diseases. Proton pump inhibitors (PPIs) are the predominant therapeutic group. Gastroesophageal reflux disease is the main indication for the long-term PPI use. Chronic use might be associated with adverse reactions. Potential risks take a form of malabsorption of certain food nutrients with their consequent deficiency, bacterial overgrowth and increased incidence of infections as well as altered regulation of proliferation of gastric as well as other mucosas. Individual risks are low; their assessment is mostly based on the results of population studies. Even though the treatment benefits outweigh any potential theoretical risks, it is wise to decide well on the correct indication and to prescribe the lowest effective dose.

Key words: proton pump inhibitors – antacids – gastroesophageal reflux disease – treatment – adverse events

Úvod

Farmakoterapie vedoucí ke snížení tvorby kyseliny solné v žaludku je v současné době základní strategií léčby většiny onemocnění horní části trávicího traktu.

Použití inhibitorů protonové pumpy (PPI) převažuje nad blokátory histaminových receptorů nejen v účinnosti, ale postupně i ve frekvenci preskripce [1]. Problémem se stává dlouhodobé chronické užívání a v řadě případů i nadužívání antisekreční medikace. Naprostá většina uvedených informací platí pro celou lékovou skupinu a je tak i široce prezentována [2]. Z dlouhodobého hlediska má význam jen rozdíl v interakcích jednotlivých preparátů s jinou medikací.

Základní indikací k dlouhodobému podávání PPI je **refluxní nemoc jícnu**. To, jak dlouho a v jaké dávce je nutné PPI užívat, určuje stav jícnové sliznice (přítomnost makroskopické či mikroskopické ezofagitidy, specializované intestinální metaplasie – Barrettův jícen či jiné komplikace) a hlavně přítomnost typických, atypických i mimojícnových sym-

ptomů onemocnění [3,4]. Z hlediska pacienta vede k dlouhodobému užívání antisekreční medikace vývoj vlastních potíží při léčbě a případné recidivy obtíží při snížení či ukončení pravidelné terapie. Na druhou stranu správně edukovaný pacient je schopen (a hlavně ochoten) užívat dlouhodobě medikamenty i v případě minimálních či žádných symptomů, je-li lékařem poučen o smysluplnosti takového počínání.

Antisekreční léčba je často dlouhodobě užívána k **profylaxi polékové poškození jícnu a žaludku**. Pacientů užívajících PPI převážně z důvodu předávné „preventivní“ léčby k bohaté kardiologické či analgetické medikaci rapidně přibývá. Anamnestický údaj často nespecifických dyspeptických potíží či možné vředové choroby tuto indikaci ještě rozšiřuje. Nezřídka zůstává antisekreční léčba součástí polypragmatie původně ze zcela jiné indikace. Jasnou indikací je podávání PPI u rizikových nemocných užívajících dlouhodobě a opakovaně nesteroidní

analgetika – antiflogistika (NSAID) [5]. Pozitivní efekt PPI byl prokázán i ke snížení rizika peptických komplikací při antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou v malých dávkách [6]. Naopak současné podávání omeprazolu a clopidogrelu může vést k nežádoucí interakci na cytochromu P450 2C19 snižující jeho antiagregační efekt s možným klinickým dopadem [7–9]. Před „preventivním“ nasazením antisekreční léčby je tedy nutné zhodnotit individuální riziko každého nemocného z pohledu gastrointestinální toxicity medikace a přítomnosti rizikových faktorů [5,10,11] (tab. 1).

Systémové podávání kortikosteroidů je historicky mnohými lékaři považováno za rizikové a vede k předpisu antisekreční medikace. Četné práce nepotvrdily jejich rizikovost, zvýšený výskyt gastroduodenálních komplikací byl popsán jen při současném výskytu dalších rizikových faktorů [12,13].

Tradiční indikace antisekreční léčby pro **vředovou chorobu gastroduodena-**

Tab. 1. Anamnestické údaje, stav nemocného a užívané léky, které ovlivňují riziko gastroduodenálních komplikací při užívání NSAID. Seřazeno dle míry rizika od nejvyššího k méně významnému. Upraveno dle [5,10,11].

Rizikové faktory gastroduodenální toxicity NSAID

- komplikace vředové choroby gastroduodena v anamnéze
- dávka a doba podávání NSAID
- infekce *Helicobacter pylori*
- současně nízké dávky kyseliny acetylsalicylové
- současně antikoagulační léčba
- nekomplikovaná vředová choroba gastroduodena v anamnéze
- závažná komorbidita
- věk nad 65 let
- současně kortikosteroidy
- kouření
- větší konzumace alkoholu

je dnes většinou časově limitovaná, zvláště pokud jsou odstraněny vyvolávající faktory (*Helicobacter pylori*, NSAID) [1,2].

Inhibitory protonové pumpy jsou užívány i k symptomatické úlevě pacientů s **funkční dyspepsií a funkční pyrózou** [14,15]. Zde ke chronicitě podávání může vést dobrý symptomatický efekt (i placebový) a někdy nemožnost nabídnout jinou „lepší“ léčebnou alternativu. Jen malou část dlouhodobých uživatelů PPI tvoří nemocní s patologickými **hypersekreторickými stavy** (Zollinger-Ellisonův syndrom, mnohočetná endokrinní neoplazie apod.) [16]. Dlouhodobá léčba ve vysokých dávkách je zde indikovaná jako paliativní a symptomatické řešení, pokud nelze odstranit primární příčinu, např. ložisko gastrinomu.

Potenciální risk dlouhodobého útlumu tvorby kyseliny v žaludku může být spojen s malabsorbcí určitých látek – zvláště vitaminů a některých léků, přerůstáním bakteriálních patogenů v trávicím traktu i zvýšeným výskytem infekcí mimo oblast střeva. Bakteriální kolonizace žaludku může být spojena s vyšší tvorbou nitritů a nitrosaminů ze složek potravy. U pacientů dlouhodobě užívajících PPI byl popsán vyšší výskyt fraktur kyčle. Studován je vliv na sekreci gastrinu a změny v regulaci sekrece i trofiky žaludeční sliznice. Posuzovaná rizika dlouhodobé léčby vychá-

zejí především z rozsáhlých populačních studií.

Rizika dlouhodobé terapie

Omezení vstřebávání železa, sideropenie

Žaludeční kyselina se podílí na usnadnění vstřebávání železa nevázaného na hem (non-hem) jeho redukcí na ferro formu. „Non-hem“ železo představuje za obvyklých podmínek stravování asi 20–30 % z celkového množství [17]. Za normálních okolností vede vzestup pH k omezené dostupnosti non-hem železa, která je kompenzována zvýšeným vstřebáváním železa vázaného na hem. Dlouhodobá medikamentózní suprese kyseliny nemá tak významnější vliv na sideropenii. V případě nutnosti perorální suplementace železem v anorganické podobě může antisekrecční léčba omezit jeho dostupnost a zpomalit vstřebávání a obnovu zásob železa v organismu [18]. U atrofické gastritidy a po parciální resekcii žaludku je přítomna hypochlorhydrie již vstupně a dlouhodobá antisekrecční léčba zde může vstřebávání železa i dalších látek významně omezit [19]. Odlišná situace byla zjištěna u hereditární hemochromatózy, kde je pozměněná regulace transportu železa v enterocytech. Omezení dostupnosti non-hem železa potlačením tvorby kyseliny zde vedlo k příznivému efektu a ke snížení nutnosti venepunkcí [20].

Omezení vstřebávání vitaminů

Žaludeční kyselina usnadňuje uvolnění vazby vitaminu B₁₂ na proteiny. Při léčbě tak může být ovlivněno vstřebávání vitaminu B₁₂. Byl pozorován mírný pokles hladiny B₁₂, a to především u pomalých metabolizátorů PPI a osob s *Helicobacter pylori* gastritidou, ale bez klinických známek deficitu [18]. Snížení hladiny bylo výraznější především u pacientů s Zollinger-Ellisonovým syndromem na dlouhodobé vysokodávkované léčbě. Ovlivnění nabídky vitaminu B₁₂ lze sledovat pomocí zvýšení hladin asociovaných metabolitů (kyseliny metylmalonové a homocysteinu) ještě před poklesem hladiny B₁₂ [21]. Opět není známý klinický význam. U jiných vitaminů či složek potravy nebylo pozorováno signifikantní narušení absorpce.

Zvýšený výskyt gastrointestinálních infekcí

Dlouhodobý vzestup žaludečního pH oslabuje jednu z bariér oproti náporu mikroorganismů z okolního prostředí [19]. Jako rizikový faktor pro vznik cestovatelského průjmu je často zmiňován [22]. Díky změně pH mohou snadněji přežít některé patogeny – salmonela, *Campylobacter*, enteropatogenní *Escherichia coli*, listerie a spory *Clostridium difficile* a kolonizovat střevo. Riziko infekční gastroenteritidy je zvýšeno asi 1,5–3krát [23].

Riziko průjmu a kolitidy způsobené *Clostridium difficile* je zvýšeno asi 2–2,5krát (odhad incidence je 1,4/100 hospitalizovaných pacientů užívajících ATB) [24]. Široké užití PPI v nemocnicích společně s širokospektrými antibiotiky může přispívat k vyšší incidenci klostridiových infekcí v posledních letech. Spolehlivé hodnocení vlivu PPI na vznik onemocnění asociovaných s *Clostridium difficile* je ale nesmírně obtížné, až nemožné. Závažnost primárního onemocnění a často i polymorbidita vyžaduje preskripci analgetik, antibiotik a antiagregační terapie a s tím někdy i druhotně PPI. Nejde tedy o nezávislý rizikový faktor, ale spíše o jeden z mnoha možných.

Zvýšený výskyt mimostřevních infekcí

Chronické užívání PPI může zvyšovat riziko pneumonie. Výskyt komunitně získané pneumonie byl relativně nejvyšší při krátkodobém podávání PPI do 30 dnů, při delším podávání není významněji zvýšen. Riziko je oproti kontrolní populaci zvýšeno 2–6krát [25]. U hospitalizovaných pacientů na základě epidemiologických dat bylo riziko nozokomiální pneumonie u uživatelů PPI asi o 30 % vyšší než u osob bez antisekreční terapie [26]. I zde je nemocniční podávání PPI jen jedním z mnoha faktorů ovlivňujících vznik infekce a spíše může ukazovat na závažnost stavu pacienta. Kromě předpokládané bakteriální kolonizace horní části trávicího traktu se na respirační infekci může podílet i ovlivnění H⁺/K⁺ ATPáz v respiračním traktu a změna složení hlenu [4].

Vyšší výskyt fraktur

Kyselina usnadňuje uvolnění vápníku vázaného v nerozpustných kalciových solích ve stravě. Při jejím omezení je vápník méně dostupný pro vstřebání ve střevě. Nižší dostupnost vápníku může vést k sekundární hyperparatyreóze, tím je stimulována osteoplastická kostní resorpce a zvýšený obrát kostní tkáně. Při déletrvajícím působení může docházet k redukci kostní tkáně a zvýšení rizika fraktur [27]. Přímé hodnocení ovlivnění absorpce kalcia při podávání PPI je obtížné metodicky [28]. Většina údajů pochází z rozsáhlých retrospektivních epidemiologických studií [29–32].

Zvýšené riziko fraktury kyčle bylo popsáno u osob starších 50 let, relativní riziko 1,4, narůstá s dávkou PPI a trváním terapie až na dvojnásobek. Odhadovaná incidence fraktury kyčle je 4,0/1000 osobo-roků u pacientů užívajících PPI déle než 1 rok [29]. Jiná studie neprokázala zvýšený výskyt fraktur kyčle u chronických uživatelů PPI bez přítomnosti dalších rizikových faktorů [30]. Paradoxně mohou PPI inhibovat i protonovou pumpu na os-

Tab. 2. Riziko (odds ratio) výskytu nádorů gastrointestinálního traktu u dlouhodobého užívání PPI.

Asociace dlouhodobého užívání PPI a nádorů	(riziko – odds ratio)
polypy z fundických žlázek žaludku (fundic gland polyps)	3,8
karcinoid – neuroendokrinní tumory	u lidí neprokázán
karcinom žaludku	1,3 (indikace PPI?!)
karcinom tlustého střeva	0,86–1,2

teoklastech, a tak zmírňovat kostní resorpci [28].

I když dostupné údaje nejsou jednotné, lze uvažovat o možném riziku léčby PPI ve vztahu ke kostní tkáni převážně u postmenopauzálních žen, zvláště jsou-li asociovány i jiné rizikové okolnosti.

Vliv na sekreci gastrinu, proliferaci ECL buněk, atrofii žaludeční sliznice a riziko karcinomu

Potlačení intragastrické acidity vede k sekundárnímu zvýšení hladiny gastrinu v séru. U dlouhodobé léčby bylo pozorováno signifikantní, ale velmi variabilní zvýšení gastrinemie, většinou méně než 250 pg/ml a jen výjimečně přesahující 500 pg/ml [33]. Po vysazení se u naprosté většiny osob rychle vrací k normě. Zvýšená hladina gastrinu podporuje proliferaci buněk. Početné studie neprokázaly, že by samotná hypergastrinemie vedla u lidí k indukci endokrinně aktivního nádoru – karcinoidu. Nicméně zejména v přítomnosti *Helicobacter pylori* gastritidy s atrofií dochází častěji k hyperplazii ECL (enterochromaffin-like) buněk [34,35].

Dlouhodobá léčba PPI může ovlivňovat typ a tíži chronické *Helicobacter pylori* gastritidy. Dochází k převaze korporální gastritidy a v některých případech úbytku žlázek až atrofii [34,35]. V tomto terénu je teoreticky zvažováno riziko vzniku intestinální metaplasie a karcinomu žaludku, nicméně nebylo potvrzeno [35]. Na tomto podkladě bylo i do posledního konsenzu týkajícího se léčby infekce *Helicobacter pylori* zahrnuto doporučení eradikace infekce při předpokládané dlouhodobé léčbě PPI [36]. Přesto není v této pro-

blematice možno udělat jasný závěr a doporučení pro praxi.

Potlačení žaludeční kyseliny může vést společně s bakteriálním přerůstáním ke zvýšené tvorbě nitritů a nitrosaminů ze stravy. Tyto látky mají v experimentu mutagenní a karcinogenní potenciál. Vyšší koncentrace byly zaznamenány u osob kolonizovaných *Helicobacter pylori*, patrně vlivem výraznějšího útlumu acidity. Tento mechanismus zvýšeného rizika žaludečních nádorů zůstává pouze spekulativní, bez podpory epidemiologických či intervenčních studií [37].

Kontroverzní názory zůstávají na hypergastrinemii a její stimulační trofický vliv na sliznici střeva a s tím spojené zvýšené riziko kolorektálního karcinomu. Klinické studie signifikantní asociaci neprokázaly [38,39].

Chronické užívání PPI je asociováno se zvýšeným výskytem sporadických polypů z fundických žlázek žaludku (fundic gland polyps) [40]. Tyto polypy jsou zcela benigní a klinicky minimálně významné. Dysplastické změny v nich vznikají jen velmi raritně a nevyžadují endoskopické odstranění a dispenzarizaci. Odlišně je třeba přistupovat k těmto polypům, pokud jsou součástí syndromu familiární adenomatozní polypózy. Zde je výskyt dysplastických změn již patrný [41,42] (tab. 2).

Závěr

Na podkladě dostupných údajů lze identifikovat skupiny pacientů s potenciálním rizikem komplikací a následků dlouhodobé léčby PPI (tab. 3).

Nejjednodušším opatřením ke snížení potenciálního rizika dlouhodobé antisekreční medikace je zvážení vhodnosti indikace a užívané dávky. V léčbě

Tab. 3. Skupiny pacientů vyžadující pozornost pro zvýšené riziko komplikací a problémů spojených s dlouhodobým užíváním PPI.

Pacienti se zvýšeným rizikem komplikací při dlouhodobém užívání PPI

- chronická *Helicobacter pylori* asociovaná (pan)gastritida
- atrofická gastritida (*Helicobacter pylori* pozitivní i negativní)
- starší polymorbidní nemocní s rizikem vzniku pneumonie
- protrahovaná antibiotická léčba
- postmenopauzální ženy s osteopenií
- perorální suplementace železem při sideropenii

refluxní nemoci jícnu je snahou dosažení co nejnížší ještě účinné dávky. Strategií léčby je sestupné dávkování tzv. step down až vysazení, tzv. step off, s možností epizodického návratu medikace dle vývoje potíží, tzv. on demand terapie [43]. Možnosti redukce dávky PPI se liší od klinické situace [44]. Erozivní ezofagitida je léčena vyšší dávkou až do doby zhojení, v léčbě endoskopicky negativní refluxní nemoci je určující přítomnost symptomů. V profylaktické indikaci je nutno uvážit přínos a rizika základní antiagregační či analgetické medikace, volbu preparátu a rizikovost konkrétního pacienta. Preventivní podání PPI u stresového poškození žaludeční sliznice má největší význam u kriticky nemocných a pacientů s postižením CNS. V ostatních případech je nutné individuálně zvážit přínos takové terapie. Po zlepšení zdravotního stavu a při propuštění takového pacienta z nemocniční péče je vhodné znovu přehodnotit nutnost užívání antisekreční terapie. Jasně definování indikace podávání PPI u konkrétního nemocného (zvláště při polypragmarii) umožní omezení nadměrné neúčinné dlouhodobé preskripce „ze setrvačnosti“. Při dlouhodobé vysokodávkované léčbě PPI zvláště v terénu *Helicobacter pylori* gastritidy je vhodné monitorovat hladinu vitamínu B₁₂ s případnou suplementací. S omezenou dostupností perorální suplementace železem při antisekreční léčbě je třeba počítat. V případě, že nelze PPI vysadit, může být nutné navýšit dávku, prodloužit dobu podávání či přejít k parenterální formě substituce. U osob v riziku osteopenie je ke

zvážení provedení kostní denzitometrie a včasné zahájení odpovídající léčby.

Inhibitory protonové pumpy jsou léky bez významnějších vedlejších účinků i při dlouhodobém podávání. Individuálně nevýznamné riziko však může u milionů léčených osob ovlivňovat zdravotní stav v mnoha dalších oblastech. I když přínos léčby mnohonásobně převažuje možná teoretická rizika, je rozumné zvažovat, zda je dlouhodobé podávání účelné, byl potvrzen (či lze předpokládat) efekt a podávat co nejnížší účinnou dávku.

Práce vznikla s podporou projektu NPV II 2B06060.

Literatura

1. Jirásek V. Acidopeptická onemocnění – hlavní indikace pro inhibitory protonové pumpy. *Interní Med* 2008; 10: 277–280.
2. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008; 68: 925–947.
3. Lukáš K, Bureš J, Drahoňovský V et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009; 63: 76–85.
4. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Res* 2009; 59: 135–153.
5. Lazzaroni M, Porro GB. Management of NSAID-induced gastrointestinal toxicity: focus on proton pump inhibitors. *Drugs* 2009; 69: 51–69.
6. Yeomans N, Lanis A, Labenz J et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2465–2473.
7. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and cli-

nical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–997.

8. Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714–719.

9. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomizes, double blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–260.

10. Bureš J. *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika. In: Špičák J (ed). *Novinky v gastroenterologii a hepatologii*. Praha: Grada 2008: 119–150.

11. Seifert B. Rizika a prevence nežádoucích účinků NSA na trávicí trakt u starších osob. *Čes Ger Rev* 2007; 5: 72–77.

12. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–740.

13. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619–632.

14. Delaney B, Ford AC, Forman D et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD001961.

15. Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324–2337.

16. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935–951.

17. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: Current questions and controversies. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4101–4110.

18. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2): S5–S9.

19. Pohl D, Fox M, Fried M et al. Do we need gastric acid? *Digestion* 2008; 77: 184–197.

20. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56: 1291–1295.

21. Hirschowitz BI. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1110–1121.

22. DuPont HL. Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 741–751.
23. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P et al. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047–2056.
24. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 626–634.
25. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391–398.
26. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301: 2120–2128.
27. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2): S2–S4.
28. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL et al. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008; 66: 103–108.
29. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
30. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951–959.
31. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76–83.
32. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–362.
33. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D et al. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 145–153.
34. Laine L, Ahnen D, McClain C et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651–668.
35. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217–1221.
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–781.
37. Mowat C, Williams C, Gillen D et al. Omeprazole, *Helicobacter pylori* status, and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N-Nitrosation. *Gastroenterology* 2000; 119: 339–347.
38. Robertson DJ, Larsson H, Frie S et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007; 133: 755–760.
39. Yang YX, Hennessy S, Probert K et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 748–754.
40. Cats A, Schenk BE, Bloemena E et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000; 31: 684–690.
41. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341–1348.
42. Jalving M, Koornstra JJ, Götz JM et al. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1229–1233.
43. Pace F, Tonini M, Pallotta S et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken “on-demand”. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 195–204.
44. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 725–732.

MUDr. Radek Kroupa
www.fnbrno.cz
e-mail: rkroupa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 21. 9. 2009
Přijato po recenzi: 22. 10. 2009

www.csnn.eu