

Inhibitory protonové pumpy a jejich účinek na kosti

Markéta Ječmenová, Radek Kroupa

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Úvod: Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou léky často užívané pro široké spektrum onemocnění horního trávicího traktu. U mnoha pacientů je léčba potřebná chronicky. Ačkoli je dlouhodobé podávání považováno za bezpečné, je v posledních letech věnována široká pozornost možnému zvýšenému výskytu fraktur u uživatelů inhibitorů protonové pumpy, což se promítá i do informací poskytovaných v příbalové dokumentaci léčiv. **Cílem** práce je poskytnutí přehledu o aktuálních poznatcích v této oblasti a analýza podkladů, na jejichž základě je informace o zvýšeném riziku založena. **Výsledky:** Základní informace o zvýšeném riziku fraktur u osob užívajících inhibitory protonové pumpy pochází z retrospektivních epidemiologických studií. Dalším zdrojem jsou studie, u nichž byl jako vedlejší cíl sledován vliv inhibitorů protonové pumpy na efekt léčby osteoporózy pomocí bisfosfonátů. Přímá pozorování efektu inhibitorů protonové pumpy na vstřebávání vápníku a vlivu na kosti při hodnocení densitometrií jsou ojedinělá. **Závěr:** Jednoznačné určení rizika ovlivnění kostí dle dosavadních pozorování není možné, zvláště při významné polymorbiditě a polypragmazií řady uživatelů inhibitorů protonové pumpy. Žádná práce dosud nehodnotila výskyt rizikových událostí v závislosti na indikaci pro dlouhodobou léčbu. Rutinní sledování kostních parametrů při léčbě PPI není doporučeno. Základem bezpečnosti je správná indikace a omezení nadbytečné preskripce léků.

Klíčová slova: bisfosfonáty – fraktury – inhibitory protonové pumpy – kalcium – osteoporóza

Proton pump inhibitors and their effect on the bone

Summary

Introduction: The proton pump inhibitors are commonly used drugs for the treatment of the digestive disorders. Many patients require long-term maintenance therapy. The prolonged acid inhibition is considered to be safe, but recently, the attention has been paid to the possible effects on the bone metabolism and the higher incidence of the fractures in patients using the PPIs. The **aim of this work** is to give a complex overview on the topic and analyse the source of information about the increased risk of the fractures. **Results:** Several epidemiological studies describe the incidence of the fractures in the patients with PPIs. Further articles, mainly describing the effect of the bisphosphonate therapy for the osteoporosis, also track the PPI effects. The studies dealing with the articles on densitometry targeting on the effect of the PPIs on the bone metabolism are rare. **Conclusion:** It is not possible to unequivocally determinate the risks of the long term PPI therapy on bone based on the existing studies due to the heterogenous populations, multimorbidity of the patients and the concurrent medication. Until now, no study has evaluated the incidence of the risk events based on the indication of the long-term therapy. Routine monitoring of the bone parameters during the PPI therapy is not recommended. The safety of the long-term PPI therapy should be based on the clear indication of the prescription.

Key words: bisphosphonates – bone – calcium – fracture – proton pump inhibitors – osteoporosis

Úvod Indikace

Inhibitory protonové pumpy (proton-pump inhibitors – PPI) jsou nejčastěji používanými léky v terapii acidopeptických onemocnění. Vykazují lepší a rychlejší působení než blokátory H₂ receptorů (H₂-receptor antagonist – H₂RA) a při jejich širokém rozšíření i přijatelnou cenu [1].

Jednotlivé preparáty byly do klinické praxe postupně uváděny od 80. let 20. století. V České republice jsou dostupné preparáty s omeprazolem, lanzoprazo-

lem, pantoprazolem, esomeprazolem a rabeprazolem. Rozdíly mezi jednotlivými molekulami jsou především v jejich interakci s další medikací. V běžných klinických situacích není odlišnost v jejich terapeutickém účinku příliš velká, ale může být pozorovatelná [2].

Hlavními indikacemi pro podávání inhibitorů protonové pumpy jsou refluxní nemoc jícnu, peptický vřed, profylaxe gastropatie vyvolané nesteroidními antiflogistiky a v kombinaci s antibiotiky eradikace *Helicobacter pylori*. Příznivý efekt mohou mít i u funkční žaludeční dyspepsie, jako doplňkový lék u pacientů s chronickou pankreatitidou ke zlep-

šení účinnosti pankreatické substituce, u osob se syndromem krátkého střeva s cílem snížit množství žaludeční sekrece a u hospitalizovaných nemocných v profylaxi stresového poškození a krvácení ze žaludeční sliznice [3–5].

Významná terapeutická účinnost PPI na ovlivnění symptomů, slizničních změn a prevenci komplikací spolu se snadnou dostupností léků vede k nárůstu počtu osob, které tyto léky užívají [6,7]. Otázky týkající se bezpečnosti a rizik dlouhodobého utlumení tvorby žaludeční kyseliny ovšem mohou zasahovat do mnoha medicínských oblastí.

Nežádoucí účinky PPI obecně

Nežádoucí účinky PPI se dají rozdělit na **akutní** – bezprostředně po užití, tyto se vyskytují u 1–5 % uživatelů. Patří mezi ně: dyspepsie, bolesti hlavy, alergie, průjem a zácpa [8]. Výjimečně byly u pantoprazolu popsány poruchy krvetvorby [9]. Nežádoucí účinky jednotlivých PPI by se teoreticky neměly lišit, neboť rozdíly v chemické struktuře a mechanismu účinku mezi jednotlivými PPI jsou minimální. Dle dosavadních poznatků nelze hodnotit, zda relativně delší a o něco účinnější působení některých preparátů, které je někdy zmiňováno ve snaze o podporu jejich používání, by mohlo být též podkladem pro výraznější nežádoucí účinky.

Rizika při **dlouhodobém** potlačení tvorby žaludeční kyseliny zahrnují malabsorpci určitých látek z potravy a jejich karenci, oslabení přirozené bariéry kyselého prostředí v žaludku a následné bakteriální přerůstání a zvýšený výskyt infekcí. Dalším teoretickým rizikem je ovlivnění proliferace žaludeční sliznice a buněk podílejících se na její regulaci včetně endokrinní a parakrinní sekrece hormonů. U pacientů s chronickou gastritidou (nejčastěji *Helicobacter pylori*) může být potencován úbytek žlázek s přechodem do atrofie, byla také pozorována hyperplazie enterochromafinních-like buněk v žaludeční sliznici a výraznější hypergastrinémie. Pod vlivem léčby PPI je popisován přesun antrálně predominantního typu gastritidy výrazněji do oblasti žaludečního těla. Mírné zvýšení sekrece gastrinu je obvyklým jevem, většinou bez progrese v čase [10,11]. Dle dostupných údajů je chronická léčba PPI spojována se zvýšeným rizikem osteoporózy a následnými frakturami. Je předpokládáno několik možných mechanismů působení [12]. Cílem této práce je poskytnutí přehledu o aktuálních poznatcích v této oblasti a analýza podkladů, na jejichž základě je informace o zvýšeném riziku založena.

Vliv inhibitorů protonové pumpy na kosti Možné mechanismy ovlivnění metabolismu kostí PPI a vznik fraktur

Efekt působení inhibitorů protonové pumpy na kostní minerálový metabolismus je stále nejasný. Předpokládá se, že PPI mohou redukovat množství a denzitu kostní hmoty ovlivněním resorpce kalcia případně i prostřednictvím druhotné hypergastrinémie a následné hyperparatyreózy [13,14].

Střevní absorpce vápníku se děje jednak aktivním (transcelulárním) a jednak pasivním (paracelulárním)

transportem. Aktivní transport skrze specifické iontové kanály na apikální membráně enterocytů je ovlivňován 1,25(OH) vitaminem D. Nejvíce se uskutečňuje v duodenu a proximálním jejunu a je ovlivněn věkem. Nízký perorální příjem kalcia stimuluje 1- α -hydroxylaci 25-OH-vitaminu D, což zvýší vstřebávání vápníku ze střeva. Vstřebávání vápníku není stále konstantní [15].

Mnoho vápenných solí (zejména CaCO_3) je nerozpustných v pH neutrálním prostředí. V kyselém prostředí žaludku je vápník z nerozpustných solí uvolněn a teprve volné kalcium může být vstřebáno v tenkém střevě. Asi 40 % požitého vápníku je vázáno na proteiny, tato forma není při vstřebávání ovlivněna pH.

Stavy jako jsou perniciózní anémie, atrofická gastritida nebo stav po gastrektomii jsou považovány za rizikové pro vznik osteoporózy a fraktur [16]. Předpokládá se, že parciální blokáda sekrece kyseliny pomocí PPI má stejný mechanismus jako absence produkce kyseliny chlorovodíkové při výše uvedených stavech.

Dalším potenciálním, i když vzácným rizikem léčby PPI, je hypomagnezémie. Mechanismus vzniku hypomagnezémie není přesně znám. Byly zaznamenány případy závažné hypomagnezémie v souvislosti s podáváním PPI [17,18]. Po přerušení podávání léku se hladina hořčíku normalizovala [19]. Zdá se, že PPI interferují s aktivním transportem magnezia přes intestinální stěnu, a způsobují tak zvýšené ztráty hořčíku střevem [20]. Hypomagnezémie může vést k hypoparatyreoidismu, což vede ke snížené osteoblastické a zvýšené osteoklastické aktivitě [21]. Nízký perorální příjem magnezia je asociován s nižší kostní minerální denzitou kyčle a celého těla, ale nebyla pozorována vyšší incidence fraktur [22].

Snížená sekrece kyseliny chlorovodíkové může mít za následek sekundární bakteriální přerůstání ve střevě, a tím zhoršenou absorpci vápníku a vitaminu B_{12} [23]. Malabsorpce vitaminu B_{12} může vést k jeho deficitu, a jeho deficit pak k periferní neuropatii, na jejímž podkladě hrozí zvýšené riziko pádu a fraktur. Dále deficit vitaminu B_{12} vede k hyperhomocysteinémií, která má negativní vliv na tvorbu příčných vazeb ve skeletálním kolagenu, a tím vzniku fragilnější kostní tkáně [24].

Inhibitory protonové pumpy by mohly blokovat osteoklastickou vakuolární protonovou pumpu. Ta přispívá ke kostní resorpci, a tímto k rozpuštění anorganické kostní matrix. Funkce těchto protonových pump může být in vitro inhibovaná omeprazolem, což by mohlo vést k menšímu kostnímu obratu, a tím pádem zhoršené reparaci mikrofraktur a mikroarchitektonických defektů kostí. Názor, zdali jsou PPI schopny ovlivnit protonové pumpy v jiných tkáních, se však v literatuře velmi liší [25].

Podklady pro hodnocení vlivu inhibitorů protonové pumpy na kosti v klinické praxi

Informace o zvýšeném riziku fraktur jsou založeny na pozorování z epidemiologických studií většinou využívajících informační databáze a ze studií primárně

určených ke sledování pacientů s osteoporózou a její léčbou. Jen minimum dat pochází z přímého prospektivního sledování uživatelů PPI.

Epidemiologické studie

Hlavní zdroj informací o možném nežádoucím efektu PPI na kosti pochází z retrospektivních epidemiologických

Tab. 1. Přehled studií, které potvrdily souvislost PPI a většího rizika fraktur

autor studie a rok zveřejnění výsledků	počet pacientů a typ studie	charakteristika metodiky a pacientů	výsledky
Fraser, Leslie, Targownik 2013 [49]	9 423 pacientů kanadská prospektivní studie	CAMOS 10 let follow-up retrospektivně	uživatelé PPI jsou asociovaní s kratším časem do doby vzniku netraumatické fraktury (HR) = 1,75 (95% CI 1,41–2,17, $p < 0,001$)
Yu et al 2011 [50]	metaanalýza 11 studií		mírné zvýšení rizika (RR 1,30) fraktury krčku a obratle (RR 1,56) u uživatelů PPI nezávisle na pohlaví či délce užívání PPI uživatelé H ₂ RA nemají zvýšené riziko fraktury
Ngampruengphong S et al 2011 [51]	metaanalýza 10 studií		mírná asociace mezi uživateli PPI a zvýšeným rizikem fraktury obratle a krčku; OR – fraktura krčku femoru 1,25 (CI = 1,14–1,37), fraktura obratle 1,50 (95% CI = 1,32–1,72), zápěstí 1,09 (95% CI = 0,95–1,24) bez důkazů o závislosti na délce terapie, OR = 1,30; 95% CI = 0,98–1,70
Gray et al 2010 [52]	50–79 let USA prospektivní studie	7,8 let follow-up, self-reported fraktury, 3roční změny v BMD	47% zvýšené riziko pro páteř [RR 1,25 (1,15–1,36)] 26% pro celkové fraktury [RR 1,47 (1,18–1,82)]
Corley 2009 [53]	22 592 pacientů s frakturou krčku femoru case control study	analýza PPI a H ₂ RA	pacienti užívající PPI > 2 roky měli o 30 % zvýšené riziko fraktury krčku [RR 1,30 (CI 1,21–1,39)], pacienti užívající H ₂ RA o 18 % (OR, 1,18; 95% CI, 1,08–1,29). vyšší dávky (ale ne kumulativní) během delší doby měly vyšší riziko fraktury [OR 1,41 (95% CI 1,21–1,64)]
Roux et al 2009 [54]	1 211 postmenopauzálních žen, Evropany prospektivní studie	6 let follow-up, sledování RTG, uživatelky omeprazolu v posledním roce	3,1krát vyšší riziko fraktur obratle [R 0,55 (0,07–4,44)] u chronických uživatelů PPI ve srovnání s non-uživateli
Kirkpantur et al 2009 [32]	68 hemodialyzovaných (36 PPI uživatelů, 32 non-uživatelů) kohortová studie		• průměrná délka užívání PPI 27 ± 5 měsíců • PPI uživatelé nižší BMD • S-Ca, PTH, S-fosfát stejné u PPI i non-PPI
Yu et al 2008 [31]	5 755 mužů 5 339 žen kohortová a prospektivní studie	osteoporotické studie věk > 65 let sledování změn BMD v čase	muži užívající PPI/H ₂ RA měli snížené BMD (krček femoru), ženy nikoli PPI u žen zvyšovalo riziko non-vertebrální fraktury (RR 1,34, 95% CI 1,10–1,64) PPI u mužů nesuplementujících kalcium = vyšší riziko nonvertebrální fraktury (RR 1,49, 95% CI 1,04–2,14) není zvýšená ztráta BMD v čase u uživatelů PPI/H ₂ RA
Vestergaard et al 2006 [55]	498 617 pacientek (124 65 s frakturou, 373 962 kontrol) case-control study	dánská populace v roce 2000 (52 % žen) srovnává uživatele PPI/H ₂ RA/ antacida	PPI asociovaný s vyšším rizikem fraktury OR/RR 1,45 (1,28–1,65) H ₂ RA snížené riziko fraktury antacida nezměnla riziko fraktury nebyla pozorována závislost na velikosti dávky PPI
Yang et al 2006 [33]	14 556 fraktury krčku femoru, 135 386 kontrol case-control study	follow up 15 let pacienti ve věku > 50 let, průměrný věk 77 let Spojené království	dlouhodobá terapie PPI zejména ve vyšších dávkách je asociovaná s vyšším výskytem fraktury krčku OR/RR 1,44 (1,30–1,59) (95% CI) pacienti užívající PPI nebo H ₂ RA blokátory jsou ve vyšším riziku fraktury krčku a to zejména u pacientů s vyšší dávkou a více u PPI než H ₂ RA, riziko se progresivně zvyšuje s délkou užívání PPI zřetelnější riziko u mužů než u žen

CAMOS – Canadian Multicenter Osteoporosis Study

studií. První velkou studií prezentující tento problém byla studie Yanga et al v roce 2006 [33], která popisovala vztah mezi zvýšeným rizikem fraktur krčku femoru zejména u pacientů užívajících PPI ve vyšší dávce. Práce Vestergaarda et al [55], publikovaná ve stejném roce, popisovala asociaci mezi PPI a vznikem fraktur, nepotvrdila však závislost na dávce či délce trvání celkové terapie. Tyto 2 studie zvedly velký zájem o problematiku PPI a fraktur a další práce následovaly (tab. 1).

Souvislost mezi PPI a zvýšeným výskytem fraktur nepotvrdily 3 práce (Targownik et al, 2010; Kaye et al, 2008; Sharara et al, 2012) [57–59], přitom práce autorů Sharara et al, 2012, měla příliš krátký follow-up pacientů (3 měsíce), tedy výsledky se mohou zdát nepřesné.

Výsledky mnoha dalších prací ukázaly na složitost a nejednoznačnost problematiky. Souhrn publikací vztahujících se k tomuto tématu je uveden v přehledových tab. 1 a tab. 2.

Interakce s antiosteoporotickými látkami – bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BP) jsou syntetické látky inhibující aktivitu osteoklastů. V současné době jsou na českém trhu alendronát, risendronát, ibandronát, zolendronát, klodronát a etidronát. Po perorálním podání se resorbuje méně než 1 % (žaludek a proximální část tenkého střeva), selektivně se vychytávají v místech zvýšené osteoresorpce,

kde se rychle inkorporují do kosti a mají zde dlouhý poločas. Bisfosfonáty zachovávají kostní hmotu a snižují výskyt vertebrálních fraktur, a to především jsou-li nasazovány preventivně u pacientů dlouhodobě užívajících kortikoidy [26].

Několik studií primárně zaměřených na efekt bisfosfonátů na metabolismus kosti a léčbu osteoporózy sledovalo vliv antisekreční terapie PPI na kost v kombinaci s bisfosfonátem. Pacienti užívající BP mají často v medicaci PPI kvůli gastroprotektici při užívání NSA v rámci analgetické terapie [27]. Také jako empirickou léčbu pro dyspeptické potíže při terapii bisfosfonáty [28,29] (tab. 3).

Výsledky studií s bisfosfonáty jsou opět inkonzistentní. Dle SPC není doporučována současná léčba BP a PPI, nicméně časté nežádoucí účinky a symptomy v oblasti trávicího traktu při terapii BP, ale i jinými léky u osob s osteoporózou, vedou k jejich častému podávání v praxi.

Přímé sledování vlivu PPI na metabolismus kostí pomocí denzitometrie

Ozdil et al [30] vytvořili prospektivní studii, která zkoumala efekt PPI na kostní denzitu. Celkově na 114 pacientech s gastroezofageální refluxní chorobou a 110 zdravých kontrolách. BMD byla měřena na L páteři a krčku femoru na počátku studie a po 6 měsících. Pacienti užívající PPI byli rozděleni do skupin dle užívajícího

Tab. 2. Přehled studií, které nepotvrdily souvislost PPI a rizika fraktur

autor studie a rok zveřejnění výsledků	počet pacientů a typ studie	charakteristika metodiky a pacientů	výsledky
Targownik, Leslie 2012 [56]	na počátku studie 8 340 pacientů BMD testování po 10 letech podstoupilo 4 512 pacientů prospektivní multicentrická	CAMOS 10letý follow-up retrospektivně	PPI uživatelé měli nižší BMD na začátku studie PPI uživatelé neměli rychlejší úbytek BMD (měřeno po 5 a 10 letech sledování) PPI neindukují ztrátu BMD během dlouhodobého užívání
Sharara et al. 2012 [57]	58 mužů, průměrný věk 33,2 ± 7,5 let prospektivní multicentrická studie	standardní dávka PPI po dobu 12 týdnů, klinicky trpící pyrózou biomarkery: PTH, ionizované kalcium, vitamin D, osteokalcin	standardní dávka PPI po dobu 3 měsíců není asociovaná se změnou homeostázy sérového kalcia u mladých zdravých mužů
Targownik et al. 2010 [58]	2 193 pacientů se sníženou BMD 5 527 kontrol průřezová longitudinální studie	pacienti z registru MBMDD mezi roky 2001–2006	užívání PPI bez výskytu osteoporózy během 5 let, krček femoru (OR, 0,84; 95% CI, 0,55–1,4), bederní páteř (OR, 0,79; 95% CI, 0,59–1,06)
Kaye, Jick 2008 [59]	4 414 pacientů, 10 923 kontrol matched nested control study	věk 50–79 let	PPI nezpůsobilo snížení BMD v krčku/L páteře bez průkazu závislosti dávky a délky užívání PPI s vyšším rizikem fraktur RR fraktury krčku femoru 0,9 (95% CI 0,7–1,1) ve srovnání s pacienty bez PPI medikace
Targownik et al. 2008 [60]	15 792 pacientů s osteoporózou, 47 289 kontrol Kanadáné > 50 let retrospektivní studie	MBMDD – rešerše fraktury krčku, obrátle, zápěstí v období 1996–2004 v anamnéze	PPI ≤ 6 let – bez asociace s frakturami PPI > 6 let – zvýšený výskyt fraktur RR 0,99 (CI 0,90–1,11), zejména zvýšené riziko fraktury krčku po 7 letech užívání RR 1,09 (CI 0,88–1,34) tedy závislost úměrná délce užívání PPI

CAMOS – Canadian Multicenter Osteoporosis Study MBMDD – Manitoba Bone Mineral Density Database MHRD – Manitoba Health Research Data

preparátu (esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol). Průměrná doba užívání PPI byla 8,5 měsíců. Bylo prokázáno signifikantní snížení T-skóre L obratlů, a to zejména u uživatelů lansoprazolu, a krčku femoru u uživatelů esomeprazolu.

Studie Yu et al [31] sledovala vývoj kostní minerální hustoty na kohortě pacientů se zvýšeným rizikem osteoporózy – 5 755 mužích a 5 339 ženách věku nad 65 let užívajících PPI nebo H_2 -blokátory. Tato studie zohledňovala medikaci na osteoporózu a anamnestická data fraktur. Muži užívající PPI nebo H_2 RA (antagonisté H_2 -receptorů) měli nižší BMD. U žen nebyl žádný signifikantní rozdíl, ale bylo zvýšené riziko nespinalních fraktur u uživatelů PPI. U mužů bylo riziko nespinalní fraktury zvýšeno pouze v případě, že neužívali kalcium suplementující medikaci. U H_2 RA nebyla nalezena souvislost s nespinalními frakturami. Ani u PPI ani H_2 RA nebylo zvýšené riziko fraktury krčku femoru. Závěrem této studie bylo doporučeno u postmenopauzálních žen a starších mužů při užívání PPI zvýšit příjem kalcia ke snížení rizika fraktury.

Třetí studie Kirkpantur et al zaměřující se na denzitometrii u uživatelů PPI byla provedena u skupiny chronicky dialyzovaných pacientů [32]. Soubor se skládal z celkem 68 pacientů v chronickém hemodialyzačním programu, 36 pacientů užívajících pantoprazol v průměru 27 ± 5 měsíců, 32 kontrol – tj. neuživatelů PPI. Denzitometrie byla provedena na radiu, krčku femoru a L páteři. Uživatelé PPI měli menší BMD a T-skóre ve srovnání s kontrolní skupinou. Sérova hladina kalcia, ALP, PTH a vitaminu D byly přibližně stejné u všech pa-

cientů, nezávisle na užívání PPI. Závěrem studie bylo doporučeno pečlivější zvažování nasazení PPI u chronicky dialyzovaných pacientů.

Diskuse

Rizikovitost užívání PPI pro vznik fraktur je velmi relativní pojem. Absolutní čísla jsou nízká, ale při nevhodně zvoleném parametru může relativní riziko vypadat vysoké. Absolutní počty fraktur se většinou pohybují v rozmezí 1–4 na 1 000 osob za rok [33]. Zvýšené riziko je pak násobkem tohoto čísla. Ačkoli výsledky většiny studií se přiklání k závěru, že souvislost mezi užíváním PPI a frakturami kostí je pravděpodobná, nelze dojít ke konzistentním výsledkům.

Většina dat publikovaných studií byla primárně získána za jiným účelem (primárně studie pro osteoporózu nebo široké pacientské databáze či registry). Pro důkladnější posouzení vlivu PPI na kosti je nutné se cíleně zaměřit na určité parametry (anamnéza, výsledky laboratorních vyšetření a denzitometrie) také proto, že není přesně definován mechanismus PPI na zvýšeném riziku kostní remodelace/resorpce.

V epidemiologických studiích není vůbec zohledňován důvod nasazení PPI. Je možné, že riziko fraktury se liší v závislosti na důvodu indikace a celkového stavu pacienta u různých diagnóz. Nelze tedy s jistotou říci, zdali je výskyt fraktur kostí způsoben užíváním PPI, či jinou současnou medikací nebo doprovodnými zdravotními problémy. Pro další studie by bylo vhodné se zaměřit právě na tyto faktory a v prezentovaných výsledcích na ně brát ohled.

Tab. 3. Přehled studií s antiosteoporotickými látkami – bisfosfonáty a PPI

studie, rok	počet pacientů	charakteristika studie	výsledky
Prieto-Alhambry 2011 [61]			PPI označeny za rizikové faktory vzniku fraktury u pacientů užívajících BP (incidence fraktury 3,4/100 paciento-rok (95% CI, 3,1–3,7)). RR u uživatelů PPI 1,22 (95% CI, 1,02–1,46)
Itoh 2013 [62]	180 žen se sníženou BMD	porovnání efektu BP (risendronát) v kombinaci s rabeprazolem, po dobu 9 měsíců	průměrné zvýšení BMD byla ve skupině žen užívajících kombinaci BP + PPI signifikantně vyšší než u žen užívajících pouze BP
Roux a Goldstein 2012 [63]			nárůst BMD při terapii risendronátem nezávisle na souběžné antisekreční terapii snížení rizika fraktur na terapii risendronátem nezávisle na užívání PPI o 57 % ($p = 0,009$) oproti placebo 38 % ($p = 0,001$)
Abrahamsen et al 2011 [64]	38 088 uživatelů alendronátu	délka studie 3,5 roku	uživatelé PPI mají signifikantně zvýšené riziko vzniku fraktury krčku femoru závislé na dávce a délce užívání, resp. významně snížený protektivní efekt alendronátu v kombinaci s PPI (19 %) ve srovnání s o 39 % sníženým rizikem fraktury u pacientů užívajících pouze alendronát (RR 0,61; 95% CI, 0,52–0,71; $p < 0,001$)
de Vries et al 2009 [65]	pacienti starší 40 let	uživatelé BP nebo BP + PPI, BP + H_2 RA	zvýšené riziko fraktur během 1. roku konkomitantní léčby PPI + BP pro jakoukoli frakturu (ARR 1,08, 95% CI 1,01–1,16) a frakturu krčku femoru (ARR 1,24, 95% CI 1,08–1,42) riziko fraktur antisekreční terapie (PPI i H_2 RA) je na dávce závislé

Příznivé působení PPI na symptomy acidopeptických onemocnění může vést k odlišnému „životnímu stylu“ a způsobu stravování u osob léky pravidelně užívajících ve srovnání s těmi, kteří se snaží kontrolovat obtíže pomocí změny životosprávy a diety bez medikace [34].

Dánská studie zkoumala životní styl u uživatelů PPI ve srovnání s neuživateli v rámci národního zdravotnického průzkumu. Porovnávala data: biometrické ukazatele, prevalenci kuřáctví, excesivní konzumaci alkoholu, pohybovou aktivitu. Výsledkem bylo konstatování, že PPI uživatelé jsou obéznější (16,7 % vs 13,1 %), více kouří (26,2 % vs 22,3 %, pacienti nekuřáci 41,0 % vs 32,0 %), mají „nezdravější“ dietu (národní průzkum bral na zřetel obsah tuku, konzumaci zeleniny a ovoce, pečiva apod) a mají signifikantně vyšší komorbiditu než ti, kteří PPI neužívají. Sportovní aktivita a konzumace alkoholu byla přibližně stejná v obou skupinách. Komorbidita diagnostikovaná u pacientů hospitalizovaných v nemocnici byly pozorovány u 35 % PPI uživatelů ve srovnání s kontrolní skupinou 15 % non-PPI uživatelů [35].

Švédská studie zkoumala riziko dlouhodobých uživatelů PPI v domově pro seniory v Helsinkách na souboru 1 987 pacientů v průměrném věku 83,7 let. Tato studie prokázala, že uživatelé PPI mají mnohem častější výskyt komorbidit (vředová choroba gastroduodena, nádorová onemocnění, nemoci koronárních tepen) a vyšší počet celkové užívané medikace než pacienti bez PPI. Výskyt fraktur krčku femoru byl u PPI uživatelů vyšší než u neuživatelů (28,5 % vs. 18,4 %, $p < 0,001$) [36].

Je mnoho léčiv s potenciálním či již prokázaným efektem na kost. Mezi nejznámější zástupce patří glukokortikoidy (GCS), které svým mechanismem inhibují diferenciaci osteoblastů a jejich funkci a aktivují kostní resorpci. Zároveň také inhibují resorpci kalcia z tenkého střeva, která vede k hypokalcemii. Mezi další skupiny léčiv s negativním účinkem na kost patří levotyroxin, antinadrogeny a piaglitazon ze skupiny perorálních antidiabetik. Dále byly časté fraktury pozorovány u pacientů užívajících selektivní serotoninové reuptake inhibitory (SSRI), antiepileptika, diuretika a antikoagulanca [37].

Některá onemocnění trávicího traktu mohou sama kostní metabolismus ovlivňovat. U pacientů s onemocněním pankreatu s nedostatečným efektem standardní enzymové substituce je léčba PPI indikována i bez přítomnosti poškození horní části trávicího traktu [38]. Podobně bývá klinická indikace (i když sporná) u některých nemocí jater spojených s portální hypertenzí, a to i přes absenci acidopeptického onemocnění, za účelem předcházení komplikací spojených s krvácením při portální hypertenzi. Některé práce však doporučují redukcí dávky PPI s ohledem na snížený jaterní metabolismus a zvýšené riziko infekčních komplikací [39]. Tato onemocnění mohou sama o sobě vést k metabolickým kostním změnám [40,41]. Hodnocení vlastního efektu antisekreční léčby je tedy prakticky nemožné.

Vliv snížené acidity žaludeční šťávy na vstřebávání vápníku nemusí být velký. Optimální vstřebávání anor-

ganicky vázaného vápníku (zejména špatně rozložitelné kalcium karbonikum – CaCO_3) vyžaduje přítomnost kyseliny chlorovodíkové. Ve skutečnosti jsou však velké dávky CaCO_3 špatně absorbovány kvůli jejich neutralizačnímu efektu na HCl. Na bílkovinách vázaný vápník je vstřebáván lépe.

Při stavech hypochlorhydrie/achlorhydrie by měla být kalciová suplementa užívána s jídlem, aby se optimalizovala jejich absorpce. V těchto případech je výhodnější suplementovat kalcium citrátem než kalcium karbonikem [15]. Ke stejným závěrům došla i studie provedená na 19 pacientech po Roux-gastrickém bypassu pro obezitu, v níž se porovnávala sérová hladina kalcia po suplementaci kalcium citrátem a kalcium karbonikem a výhodnější v těchto případech byla suplementace kalcium citrátem [42]. Avšak ve studii na 301 postmenopauzálních ženách bylo prokázáno, že suplementace kalcium citrátem je efektivnější než kalcium karbonikem [43]. Recentní studie porovnávala rozdíl v biodostupnosti po jednorázovém užití kalcium citrátu v tabletách a kalcium karbonikum v prášku u skupiny premenopauzálních žen v průměrném věku $33,2 \pm 8,71$ let. Studie prokázala vyšší nárůst celkového sérového i ionizovaného kalcia po podání kalcium karbonikum než po kalcium citrátu [44].

Při ovlivnění kostí by měl hrát důležitou roli i časový faktor. Změna struktury kosti do osteoporózy se zvýšeným rizikem fraktury trvá mnoho let. Při přepokládaném ročním úbytku kostní tkáně kolem 1 % [45] by aditivní vliv PPI měl v čase narůstat. Inhibitory protonové pumpy jsou v širším užívání asi 20 let. Epidemiologické práce popisují vyšší výskyt fraktur již po několika letech. Reálně asi nejdéle PPI užívají ti, co mají jasné acidopeptické onemocnění (hlavně refluxní nemoc jícnu a vředovou chorobu). V ostatních indikacích bude délka užívání pravděpodobně kratší, protože PPI byly do preskripce i bez omezení i volného prodeje uvolněny později. Pokud bude vliv PPI na kosti opravdu významný, tak by mělo přibývat fraktur u osob i v relativně mladších skupinách uživatelů PPI současně s tím, jak narůstá jejich užívání v populaci [46]. Na výsledky takového pozorování budeme muset ještě několik let počkat.

Až 40 % hospitalizovaných osob má ve své medikaci inhibitory protonové pumpy [34,47]. Pacienti užívající PPI terapii dlouhodobě jsou často pacienti s četnými komorbiditami jako např. diabetes mellitus, renální insuficience nebo pacienti po prodělaných infekcích. Je tedy otázkou, zdali se riziko fraktur dá přičítat užívání inhibitorů protonové pumpy, nebo spíše celkovému souboru onemocnění, které pacient má a tedy podílu komorbidit na zdraví kostí.

Pacienti užívající PPI tvoří obecně velmi heterogenní skupinu. Lze předpokládat, že komorbidita a přidatné rizikové faktory pro vznik fraktur a osteoporózy se budou lišit podle indikace. Pravděpodobně v jiném riziku může být muž s refluxní nemocí jícnu a žena opakovaně hospitalizovaná pro srdeční onemocnění s antiagregační terapií, i když budou stejného věku. PPI jsou předepisovány až u 50 % uživatelů neindikovaně pro

dlohodobé použití [7]. Zejména u této skupiny pacientů by měla být snaha přerušit či zredukovat dlouhodobou PPI terapii [48].

Pokud bychom chtěli teoretické riziko PPI na kosti snížit, stojí za zvážení definovat rizikové skupiny pacientů s ohledem na vyšší riziko fraktur (postmenopauzální ženy, riziková medikace, renální kostní nemoc). A u těchto pacientů před zahájením antisekretorické léčby a po jisté době při terapii PPI provést densitometrii. Z doposud vytvořených studií nevyplývá ani interval stanovení kontrol densitometrie od začátku užívání PPI. Doporučení zvýšeného příjmu vápníku z přírodních a hlavně organických zdrojů současně s opakovaným předpisem PPI je jednoduché a levné opatření. Případně lze pacienty se zvýšeným rizikem PPI terapie indikovat hned při zahájení léčby PPI na perorální substituci kalcia ve vhodné formě (kalcium citrát), případně i jinou léčbu osteoporózy.

Závěr

Problematika užívání PPI a jejich potenciální rizikovitost ve smyslu fraktur je velmi složitá a multifaktoriální. Zvýšené riziko zvýšeného úbytku kostní hmoty nelze u uživatelů PPI vyloučit. Nejednoznačné závěry dosavadních studií mohou ukazovat spíše na to, že užívání PPI je spíše jakýmsi ukazatelem závažnosti stavu (a zvýšeného rizika) než vlastní příčinou kostních změn. Paušální vyšetřování kostního metabolismu při užívání PPI by neúměrně zvýšilo náklady na léčbu, proto nelze obecně doporučit. Hlavním opatřením by mělo být důkladné zvážení indikace léčby PPI, zhodnocení dávky a doby léčby a posouzení konkomitantní terapie léky s potenciálně možnou interakcí. Zvláště u pacientů polymorbidních a rizikových pro osteoporózu je důležité terapii PPI zbytečně neprodlužovat. Současná substituce kalcia může být užitečná. Důkladné zvážení, zda přetrvává indikace pro preskripci PPI, snaha o redukcii dávky a omezení dalších rizikových vlivů je esenciální pro eliminaci dlouhodobých nežádoucích účinků.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FN Br, 65269705).

Literatura

1. Khan M, Santana J, Donnellan C et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):CD003244.
2. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. *South Med J* 2012; 105(11): 613–618.
3. Martínek J, Lukáš M. Inhibitory protonové pumpy – up to date. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(6): 331–342.
4. Lukáš K, Bureš J, Drahoňovský V et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti – aktualizace 2009. *Vnitř Lék* 2009; 55(10): 967–975.
5. Seifert B, Dítě P, Bureš J et al. Gastroenterologie. Doporučení diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2012. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře – Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP: Praha 2012. Dostupné z WWW: <http://www.svl.cz/files/files/Doporučene-postupy-2008–2012/Gastro_2012.pdf>.
6. Teramura-Grönblad M, Hosia-Randell H, Muurinen S et al. Use of proton-pump inhibitors and their associated risks among frail elderly nursing home residents. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28(3): 154–159.
7. Reeve E, Andrews JM, Wiese MD et al. The Feasibility of a Patient-Centered Deprescribing Process to Reduce Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015; 49(1): 29–38.
8. 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(6): 651–668.
9. Chubineh S, Birk J. Proton Pump Inhibitors: The Good, the Bad, and the Unwanted. *South Med J* 2012; 105(11): 613–618.
10. Brunner G, Creutzfeldt W, Harke U et al. Therapy with omeprazole in patients with peptic ulcerations resistant to extended high-dose ranitidine treatment. *Digestion* 1988; 39(2): 80–90.
11. Kroupa R, Dolina J. Rizika dlouhodobé antisekreční terapie. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 115–119.
12. Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. *Curr Drug Saf* 2008; 3(3): 204–209.
13. Stewart AF, Vignery A, Silvergate A et al. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: uncoupling of bone cell activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(2): 219–227.
14. Mizunashi K, Furakawa Y, Katano K et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(1): 21–25.
15. Longo D, Fauci A, Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine. Voll. 2. 18th ed. McGraw-Hill 2012: 2444–2457. ISBN 978-0-07174889-6.
16. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(2): 133–138.
17. Ayuk J, Gittos NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem* 2014; 51(Pt 2): 179–188.
18. Hess MW, Hoenderop JG, Drenth JP et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(5): 405–413.
19. Markovits N, Loebstein R, Halkin H et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesaemia in the community setting. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(8): 889–895.
20. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2): 338–341.
21. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(2): 131–141.
22. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(4): 926–933.
23. Lewis SJ, Franco S, Young G et al. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10(4): 557–561.
24. Ito T, Jenses RT. Association of long term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vit B12, iron and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6): 448–457.
25. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986; 38(2): 123–125.
26. Feng Z, Zeng S, Wang Y et al. Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e80890. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080890>>.
27. Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Homik J et al. The association between serious upper gastrointestinal bleeding and incident bisphosphonate use: a population-based nested cohort study. *BMC Geriatr* 2013; 13: 36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2318-13-36>>.
28. Miyake K, Kusunoki M, Shinji Y et al. Bisphosphonate increases risk of gastroduodenal ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Gastroenterol* 2009; 44(2): 113–120.

29. Peng YL, Hu HY, Luo JC et al. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study. *Osteoporos Int* 2014; 25(5): 1617–1623.
30. Ozdil K, Kahraman R, Sahin A et al. Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study. *Rheumatol Int* 2013; 33(9): 2255–2260.
31. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83(4): 251–259.
32. Kirkpantur A, Altun B, Arici M et al. Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63(2): 261–268.
33. Yang XY, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA* 2006; 296(24): 2947–2953.
34. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med* 2011; 22(2): 205–210.
35. Hvid-Jensen F, Nielsen RB, Pedersen L et al. Lifestyle factors among proton pump inhibitor users and nonusers: a cross-sectional study in a population-based setting. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 493–499.
36. Teramura-Grönblad M, Hosia-Randell H, Muurinen S et al. Use of proton-pump inhibitors and their associated risks among frail elderly nursing home residents. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28(3): 154–159.
37. Zofková I. Léky indukovaná osteoporóza (Drug induced osteoporosis). *Vnitř Lék* 2013; 59(1): 59–63.
38. Löhr J, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(2): 79–83.
39. Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008; 14(19): 2980–2985.
40. Dujsíková H, Novotný I, Tomandl J et al. Chronická pankreatitida a skelet (Chronic pancreatitis and the skeleton). *Vnitř Lék* 2010; 56(7): 656–662.
41. Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13(1): 40–48.
42. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B et al. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19(9): 1256–1261.
43. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323(13): 878–883.
44. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. *Food Nutr Res* 2014; 58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v58.23229>>.
45. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15(6): 439–446.
46. Cammarota S, Bruzzese D, Sarnelli G et al. Proton pump inhibitors prescribing following the introduction of generic drugs. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(10): 1068–1078.
47. Dent J, El-Serag HB, Wallader MA et al. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54(5): 710–717.
48. Hastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014; 31(6): 625–630.
49. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013; 24(4): 1161–1168.
50. Yu EW, Bauer SR, Bain PA et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124(6): 519–526.
51. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7): 1209–1218.
52. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010; 170(9): 765–771.
53. Corley DA. Proton pump inhibitor, H2 antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study[abstract]. *Gastroenterology*. 2009; 136(Suppl 1): A70.
54. Roux C, Briot K, Gossec L et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(1): 13–19.
55. 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(2): 76–83.
56. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS et al. 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(9): 1361–1369.
57. Sharara AI, El-Halabi MM, Ghaith OA et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: a prospective matched controlled study. *Metabolism* 2013; 62(4): 518–526.
58. Targownik LE, Lix LM, Leung S et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 896–904.
59. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28(8): 951–959.
60. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4): 319–326.
61. Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 268–274.
62. Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K et al. The effects of risedronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(2): 206–211.
63. Roux C, Goldstein JL, Zhou X et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 277–284.
64. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171(11): 998–1004.
65. De Vries F, Cooper AL, Cockle SM et al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009; 20(12): 1989–1998.

MUDr. Markéta Ječmenová

✉ marketa.jecmenova@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 23. 2. 2015

Přijato po recenzi 17. 11. 2015