Rola inhibitorów pompy protonowej w uszkodzeniu nerek – ryzyko stosowania preparatów OTC

Justyna Wolska¹, Alicja Wolska¹, Edward Kowalczyk², Anna Wiktorowska-Owczarek²

¹ Studentki V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Adres do korespondencji: Anna Wiktorowska-Owczarek, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, e-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

The role of proton pump inhibitors in renal disease – the risk of using OTC drugs

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly prescribed drugs, pivotal in the therapy of various gastrointestinal tract conditions. PPIs irreversibly block the gastric hydrogen/potassium adenosinetriphosphatase enzyme system and thus inhibit gastric acid secretion. They are considered effective, safe and well-tolerated medications. However, long-term PPIs therapy might elevate the risk of serious adverse events, including adverse kidney outcomes. There is a strong relationship between PPI use and the risk of acute interstitial nephritis (AIN), acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). This article, based on the latest reports, demonstrates the association between PPI therapy and kidney disease development, the appropriateness of the wide availability of OTC PPIs medications and the crucial role of pharmaceutical care in patient's education.

Keywords: proton pump inhibitors, PPI, chronic kidney disease, acute kidney disease, interstitial nephritis.

© Farm Pol, 2019, 75 (5): 264–270

Wstęp

Inhibitory pompy protonowej (IPP) to popularne leki wykorzystywane w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Koniec lat 80. XX w. stanowił początek ery ich powszechnego stosowania. To właśnie w tym okresie w aptekach po raz pierwszy pojawił się omeprazol. W porównaniu do wcześniej stosowanych środków, takich jak antagoniści receptora histaminowego H₂, syntetyczne analogi prostaglandyn czy leki antycholinergiczne, IPP odznaczały się lepszą tolerancją, istotnie

większym bezpieczeństwem stosowania, a także dużą skutecznością terapeutyczną [1]. Od momentu pojawienia się na rynku omeprazolu, do sprzedaży wprowadzono jeszcze pięć leków z grupy IPP: lanzoprazol (1991 r.), pantoprazol (1994 r.), rabeprazol (1999 r.), esomeprazol (2000 r.) oraz dekslanzoprazol (2009 r.) [2–4]. W trakcie badań klinicznych jest kolejna substancja: tenatoprazol.

Inhibitory pompy protonowej stanowią podstawę leczenia choroby refluksowej przełyku oraz choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Pełnią także kluczową rolę w eradykacji *Helicobacter pylori*. Stosowanie IPP zalecane jest w ramach gastroprotekcji u pacjentów przyjmujących przewlekłe leki potencjalnie uszkadzające błonę śluzową żołądka (głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ). Ponadto, IPP wykorzystywane są również w terapii zespołu Zollingera–Ellisona. U dzieci inhibitory pompy protonowej znalazły zastosowanie w leczeniu objawowym zgagi, refluksowego zapalenia przełyku oraz, podobnie jak u osób dorosłych, owrzodzeń dwunastnicy wywoływanych przez *H. pylori*.

Działania niepożądane towarzyszące stosowaniu IPP uważane są za rzadkie, a ich skuteczność w terapii wielu schorzeń jest nieoceniona [1]. Pojawienie się skutków ubocznych związane jest głównie z nieprawidłowym i długotrwałym stosowaniem preparatów z tej grupy. Bardzo często takie zachowanie przypisuje się osobom starszym. Wynikać to może z powszechnej promocji tego rodzaju preparatów, braku odpowiedniej wiedzy na temat ich stosowania (pacjenci nie informują lekarza

o przyjmowanych lekach, zakupionych w aptece bez recepty), a także z faktu zażywania znacznej ilości preparatów z powodu występowania w tej grupie wiekowej wielu chorób przewlekłych [5]. Coraz częściej kwestionowany jest pogląd dotyczący doskonałego profilu bezpieczeństwa leków z grupy IPP. W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele publikacji wskazujących na istotne ryzyko wystąpienia śródmiąższowego zapalenia nerek, a także rozwinęcia lub pogorszenia już trwającej przewlekłej choroby, czy nawet ostrego uszkodzenia nerek w trakcie terapii IPP.

Inhibitory pompy protonowej są powszechnie przepisywane zarówno przez lekarzy rodzinnych, innych lekarzy specjalistów, jak również dostępne są na rynku w formie bez recepty (*over-the-counter*, OTC). Analiza przeprowadzona przez amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA) wykazała, że w Stanach Zjednoczonych w 2009 r. zrealizowano w aptekach aż 21 milionów recept na IPP [6]. Są to więc środki powszechnie stosowane, niejednokrotnie jednak bez odpowiednich wskazań medycznych i poza lekarską kontrolą.

W dzisiejszych czasach, w związku z dużą dostępnością leków, powszechną ich promocją, a także w dobie częstej polipragmazji, istnieje realne

ryzyko nadużywania preparatów IPP oraz stosowania ich nieprawidłowo i bez wskazań medycznych. Istotne jest podkreślenie kluczowej roli farmaceuty jako osoby mogącej uchronić pacjenta przed niepotrzebną i szkodliwą terapią preparatami często z tej samej grupy leków. W obecnej publikacji postanowiono określić rolę inhibitorów pompy protonowej w zarówno ostrym, jak i przewlekłym uszkodzeniu nerek, ryzyko, jakie niesie ze sobą stosowanie tych leków bez wiedzy lekarza, słuszność występowania IPP w postaci preparatów OTC, a także istotę opieki farmaceutycznej w propagowaniu świadomej terapii tego typu lekami.

Mechanizm działania inhibitorów pompy protonowej

Wydzielanie kwasu solnego

Za wytwarzanie kwasu solnego w żołądku odpowiedzialne są jego komórki okładzinowe. Między światłem kanalików a wnętrzem komórek występuje duży gradient pH wynoszący ok. 6 (pH wewnątrzkanalikowe – ok. 1, pH wewnątrzkomórkowe – 7–7,2) [7]. Aby takie warunki mogły zaistnieć, niezbędny jest udział ATP-azy protonowo-potasowej (ATP-azy H^+/K^+), która odpowiada

Rycina 1. Mechanizm regulacji wydzielania kwasu solnego w żołądku.

Na rycinie przedstawiona została komórka okładzinowa. Szlaki fizjologiczne oznaczono czerwonymi liniami i strzałką (cyfra 1 i 2), a ich wpływ na wydzielanie kwasu solnego kolorem czerwonym (działanie hamujące) i zielonym (działanie pobudzające). Na szczycie komórki przedstawiono receptory błonowe (receptor muskarynowy – M₂, receptor cholecystokininy – CKK₂, receptor histaminowy – H₂ oraz receptor prostaglandyny E₃ – EP₃) oraz działające na nie przekazy (odpowiednio w kolejności: acetylocholinę – ACh, gastrynę – Ga, histaminę – Hist oraz prostaglandynę E₂ – PGE₂). Na schemacie zaznaczono miejsce działania inhibitorów pompy protonowej.

Figure 1. The mechanism of regulating the secretion of hydrochloric acid in the stomach.

za aktywny transport jonów H^+ wbrew gradientowi stężeń. Jony wodorowe transportowane są na zewnątrz komórki okładzinowej i jednocześnie wymieniane na jony potasowe. Energia niezbędna do tego procesu pochodzi z rozpadu ATP.

Wydzielanie kwasu solnego regulowane jest przez szereg substancji, takich jak acetylocholina, gastryna oraz histamina. Pobudzają one następujące receptory: M_3 – muskarynowy, receptor cholecystokininowy 2 i histaminowy H_2 , które znajdują się na komórkach okładzinowych żołądka (**rycina 1**). W wyniku pobudzenia receptorów aktywowane zostają szlaki wewnątrzkomórkowe, prowadzące do uwolnienia jonów wapnia i syntezy cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan), które ostatecznie pobudzają działanie pompy protonowej. Przeciwnie do wymienionych substancji działają prostaglandyna E_2 , a także prostaglandyna I_2 , które hamują żołądkową produkcję HCl.

Budowa i mechanizm działania inhibitorów pompy protonowej

Wśród dostępnych substancji z grupy inhibitorów pompy protonowej wyróżnia się omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol oraz dekslanzoprazol. Wszystkie te substancje łączy podobna budowa cząsteczek – są pochodnymi benzoimidazolu różniącymi się budową przestrzenną oraz/lub podstawnikami, które wpływają na farmakokinetykę.

Właściwości farmakokinetyczne poszczególnych inhibitorów pompy protonowej zostały przedstawione w **tabeli 1**.

W celu zrozumienia działania inhibitorów pompy protonowej niezbędna jest wiedza o wcześniej wymienionych procesach i zależnościach. IPP należą do tzw. proleków, czyli substancji, które uzyskują swoją aktywność biologiczną dopiero w wyniku przemian metabolicznych zachodzących w ustroju. W tym przypadku rolę „aktywatora” spełnia kwaśne środowisko. Po tym jak lek trafia

z przewodu pokarmowego do krążenia, dyfunduje następnie do kanalików komórek okładzinowych. Na skutek działania niskiego pH wybrany IPP przekształcany jest w odpowiedni kwas sulfenowy. W wyniku dalszych przemian powstaje wspólny dla wszystkich substancji z tej grupy aktywny metabolit – sulfenamid, który następnie łącząc się z grupą sulfhydrylową cysteiny podjednostki α H^+/K^+ -ATP-azy unieczynnia pompę protonową. Takie połączenie jest nieodwracalne, a wytwarzanie kwasu solnego przez komórkę może zostać wznowione jedynie po resyntezie enzymu [7, 8].

Działania niepożądane inhibitorów pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej od lat postrzegane są jako jedno z najlepiej tolerowanych leków. Działania niepożądane wynikające z ich długotrwałego stosowania uchodzą za niespecyficzne i stosunkowo rzadkie. Wśród nich wyróżnić można takie objawy jak ból głowy, ból brzucha, nudności, biegunkę czy wysypkę skórą [9, 10]. Wyniki badań z ostatnich lat prezentują jednak wyraźną zależność między stosowaniem IPP a występowaniem rzadkich, lecz ważnych klinicznie, skutków ubocznych długotrwałej terapii. W licznych publikacjach pojawiły się doniesienia o wpływie IPP między innymi na rozwój zakażenia *Clostridium difficile*, otępienia u osób starszych czy na istotne zwiększenie podatności kości na złamania [11–13]. Istnieją również podejrzenia dotyczące wpływu IPP na powstawanie niedoboru witaminy B_{12} [14], co wynikać może z obniżenia kwaśności soku żołądkowego. Ten sam mechanizm uznany jest za przyczynę zwiększonego ryzyka wystąpienia bakteryjnych infekcji jelitowych wśród chorych przewlekle stosujących preparaty IPP [15]. Niemniej ważne wydają się zatem doniesienia o potencjalnie istotnej klinicznie roli tej grupy leków w rozwoju uszkodzenia nerek.

Tabela 1. Niektóre właściwości farmakokinetyczne inhibitorów pompy protonowej przygotowane na podstawie danych zawartych w Charakterystykach Produktów Lekowych.

Table 1. Some pharmacokinetic properties of proton pump inhibitors based on the data contained in the Summary of Products Characteristics.

Substancja	T_{max} czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (czas od momentu podania)	Wpływ pokarmu na dostępność biologiczną leku	Wiązanie z białkami osocza	Metabolizm	Okres półtrwania w osoczu
Omeprazol	1–2 h	nie wpływa	97%	CYP2C19, CYP3A4	< 1 h
Lanzoprazol	1,5–2 h	Zmniejszenie o ok. 50%	97%		1–2 h
Pantoprazol	2–2,5 h	nie wpływa	98%		1 h
Dekslanzoprazol	4–6 h	nie wpływa	96,1–98,8%		1–2 h
Rabeprazol	ok. 3,5 h	nie wpływa	97%		ok. 1 h
Esomeprazol	1–2 h	zmniejsza	97%		ok. 1,3 h

Inhibitory pompy protonowej podejrzewa się zarówno o zwiększenie ryzyka wystąpienia i progresji przewlekłej choroby nerek (*chronic kidney disease*, CKD) jak i o występowanie ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney disease*, AKI) oraz ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek (*acute interstitial nephritis*, AIN).

Wpływ IPP na uszkodzenie nerek – wyniki badań

Mechanizm szkodliwego wpływu inhibitorów pompy protonowej na funkcjonowanie nerek nie jest dokładnie poznany. Jedną z licznych hipotez zakłada między innymi istotną rolę mikrobiomu jelitowego, którego skład zmienia się na skutek stosowania IPP [16]. Badania z udziałem zwierząt wykazały z kolei związek między stosowaniem IPP a osłabieniem zdolności regeneracyjnych wątroby,

co sprzyja trwałemu jej uszkodzeniu. Niewykluczone staje się zatem, że postępująca dysfunkcja nerek mogłaby postępować w podobny, jeszcze niepoznany sposób [17, 1]. Inną teorię prezentują natomiast Morschel i wsp., wskazując hipomagnezemię oraz proces zapalny jako główne czynniki przyczyniające się do rozwoju AKI oraz CKD [18]. Schematyczny mechanizm rozwoju uszkodzenia nerek został przedstawiony na **rycynie 2**.

Hughes i wsp. także zwracają uwagę na istotną rolę hipomagnezemii powstałej w wyniku przewlekłej terapii IPP w przebiegu przewlekłej choroby nerek [19]. Wyniki badania wskazują na związek między stosowaniem IPP w przewlekłej chorobie nerek, a powikłaniem w postaci hipomagnezemii niosącym dodatkowe ryzyko wystąpienia arytmii. Na podstawie przeprowadzonych badań podkreślają również rolę jednoczesnego podawania leków z grupy tiazydów oraz współwystępowania

Rycina 2. Mechanizm uszkodzenia nerek w wyniku rozkładu inhibitorów pompy protonowej (na podst. diagramu z publikacji Morschel i wsp. [17]).

Figure 2. Mechanism of kidney damage as a result of breakdown of proton pump inhibitors (based on the diagram from Morschel et al. [17]).

cukrzyca jako dodatkowych czynników predysponujących do wystąpienia hipomagnezemu. Autorzy opowiadają się za ograniczeniem stosowania jednoczesnej terapii wskazanymi lekami diuretycznymi wraz z preparatami IPP, a także sugerują szczególne monitorowanie stosujących ją chorych oraz chorych z cukrzycą, w celu zminimalizowania ewentualnych powikłań.

Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek to proces immunologiczny toczący się w śródmiąszu nerek. Jest to schorzenie o złożonej etiologii mogące rozwinąć się na podłożu infekcji bakteryjnej lub w wyniku działania toksycznych czynników egzogen lub endogennych [20]. Najczęstszą przyczyną w tej grupie są reakcje polekowe. Główną rolę odgrywają tu niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz antybiotyki [21]. Ponadto, znanym czynnikiem sprawczym jest także jeden z przedstawicieli grupy IPP – omeprazol. Pierwsze doniesienia dotyczące możliwego udziału tego leku w rozwoju AIN pochodzą już z 1997 r. [22]. Mechanizm w jakim omeprazol wpływa na rozwój AIN wciąż nie został poznany, ale przypuszcza się, że źródłem procesu może być reakcja zapalna z udziałem limfocytów Th17 i Th1 [23].

Ostre uszkodzenie nerek to stan charakteryzujący się szerokim spektrum zaburzeń – od czasowego zwiększenia stężenia wskaźników uszkodzenia nerek po ciężkie postaci kliniczne wymagające niejednokrotnie leczenia nerkozastępczego. Wyróżnić możemy przednerkowe, nerkowe (miąższowe) oraz zanerkowe AKI [20]. Wśród miąższowych przyczyn ostrego uszkodzenia nerek istotną rolę odgrywają głównie takie leki jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antybiotyki czy diuretyki. Najnowsze doniesienia wskazują, że negatywny udział w tym procesie może mieć także terapia preparatami IPP. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Yang i wsp. [24] pokazują, że preparaty IPP mogą przyczynić się do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek. W swojej publikacji autorzy uwzględnili siedem badań obserwacyjnych (w tym pięć badań kohortowych i dwa badania kliniczno-kontrolne), a do przeprowadzonej metaanalizy włączyli ogółem 519 696 przypadków stosowania IPP. W zawartych wnioskach badacze potwierdzili, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej może być czynnikiem ryzyka rozwinienia się ostrego uszkodzenia nerek. W związku z tym ryzykiem, leki te powinny być stosowane bardziej rozważnie. Podobne wyniki uzyskali Nochaiwong i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie [25]. Autorzy publikacji analizowali dostępną literaturę pod kątem zależności między stosowaniem IPP a wystąpieniem między innymi ostrego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek, a także ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek. Uwzględnili oni cztery badania kohortowe

i pięć badań kliniczno-kontrolnych z udziałem około 2,6 miliona pacjentów, spośród których 534 003 przyjmowało preparaty IPP. W tym przypadku badacze również zaobserwowali, iż stosowanie preparatów IPP może być związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia zarówno przewlekłej choroby nerek, jak i wyżej wspomnianych stanów ostrych. Niemniej jednak autorzy obu publikacji wskazali na potrzebę dalszego pogłębienia badań nad tą zależnością. Najnowsze doniesienia Makunts i wsp. [26] wskazują, że pacjenci, którzy stosowali preparaty IPP w monoterapii mają zwiększone ryzyko wystąpienia zarówno AKI, jak i rozwinienia się przewlekłej choroby nerek. W swoich badaniach autorzy wykazali, że pacjenci przyjmujący omeprazol, esomeprazol, pantoprazol lub lanzoprazol w monoterapii mieli istotny wzrost częstości występowania incydentów AKI w porównaniu do osób stosujących H2-blokery.

Przewlekła choroba nerek to trwające ponad 3 miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcjonowaniu tego narządu, mające znaczenie dla zdrowia pacjenta [20]. Końcowe, piąte, stadium choroby nazywane jest schyłkową niewydolnością nerek. Pierwsze doniesienia o prawdopodobnym wpływie IPP na rozwój przewlekłej choroby nerek pochodzą z publikacji Lazarus i wsp. z 2016 r. [27]. Autorzy zauważyli, że u pacjentów stosujących IPP ryzyko rozwoju CKD było istotnie większe niż u osób, które leków tych nie zażywały. W 2017 r. Wijarnpreecha i wsp. przeprowadzili meta-analizę, której celem była ocena ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek i/lub schyłkowej choroby nerek u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej i/lub antagonistów receptora H_2 (H_2 RAs) [28]. Do analizy danych włączono pięć badań z udziałem 536 902 pacjentów. Publikacja wykazała statystycznie istotne 1,3-krotne zwiększenie ryzyka rozwinienia przewlekłej choroby nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów stosujących IPP, natomiast brak takiego ryzyka u pacjentów stosujących antagonistów H_2 R. Najnowsze badania Makunts i wsp. z 2019 r. [26] potwierdzają negatywny wpływ stosowania IPP na rozwój zarówno przewlekłej choroby nerek, jak i skrajnej ich niewydolności. Autorzy porównali dwie grupy pacjentów – przedstawicieli jednej z nich stosowali w monoterapii wyłącznie jeden z preparatów IPP, przedstawicieli drugiej – wybranego antagonistę receptora H_2 . Badacze powołali się w swojej publikacji na zaktualizowane raporty dotyczące zgłoszonych działań niepożądanych, znajdujące się w bazie danych FAERS/AERS. Na ich podstawie zaobserwowali, że pacjenci otrzymujący w monoterapii omeprazol, esomeprazol lub lanzoprazol częściej raportowali wystąpienie CKD. Wzrost tego ryzyka u osób otrzymujących

rabeprazol lub pantoprazol w monoterapii okazał się natomiast nieistotny statystycznie. Badacze wykazali też, że pacjenci przyjmujący preparaty omeprazolu, esomeprazolu lub lanzoprazolu w monoterapii mieli większą szansę na rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek. Wzrost tego ryzyka okazał się nieistotny statystycznie w przypadku monoterapii pantoprazolem, natomiast wśród osób stosujących rabeprazol nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. Użyte wyniki wymagają dalszych badań, aby ocenić czy niekorzystny wpływ na funkcje nerek jest efektem określonych związków z grupy, czy też efektem całej grupy.

Inhibitory pompy protonowej OTC – słuszność dostępności tego rodzaju preparatów w powszechnej sprzedaży

Niektóre preparaty IPP dostępne są w Polsce bez recepty. Spośród licznych przedstawicieli tej grupy, do leków OTC zaliczyć możemy preparaty omeprazolu, lanzoprazolu oraz pantoprazolu. Dekslanzoprazol, rabeprazol i esomeprazol dostępne są w Polsce wyłącznie na receptę. Z uwagi na to, że wymienione wyżej preparaty to leki kategorii OTC, pacjent ma możliwość kupna dowolnej liczby opakowań danego preparatu. Tym samym, wzrasta ryzyko nieodpowiedniego stosowania leków bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej, a także łączenia między sobą różnych preparatów z grupy IPP. Ponadto, pacjenci niejednokrotnie nie zwracają uwagi na zawarte w ulotce treści dotyczące m.in. dawkowania leku, stosując go w sposób nieprawidłowy. Możliwe jest również równoległe zażywanie tej samej substancji

zawartej zarówno w leku OTC, jak i w preparacie na receptę. Biorąc pod uwagę te wszystkie czynniki ryzyka warto zwrócić uwagę na istotną rolę opieki farmaceutycznej. Wiąże się ona głównie z zapytaniem pacjenta o leki, jakie przyjmuje, a także inne preparaty OTC oraz suplementy diety. Istotne jest również udzielenie krótkiej porady pacjentowi dotyczącej poinformowania lekarza o przyjmowanych lekach OTC.

Preparaty IPP będące w sprzedaży OTC zyskują w Polsce coraz większą popularność. Pelka i wsp. przeprowadzili analizę jakościową i ilościową danych sprzedażowych dotyczących leków stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego związanych z nadkwaśnością w latach 2010–2011 [29]. Wśród nich znalazły się między innymi preparaty grupy IPP. Z zebranych danych wynika, że sprzedaż inhibitorów pompy protonowej dostępnych OTC była niższa niż preparatów na receptę. Możemy jednak zauważyć istotny wzrost sprzedaży preparatów – w 2010 było to 87 577 preparatów OTC, natomiast w 2011 już 123 573, wzrósł także ich procentowy udział w ogólnej sprzedaży preparatów IPP (sumy sprzedaży leków OTC i na receptę) – w 2010 r. było to 9,7%, natomiast w roku 2011 już 10,4%. Analiza została przeprowadzona na podstawie danych sprzedażowych z około 5,5% aptek w Polsce.

W **tabeli 2** przedstawione zostały dane ze sprzedaży wybranych preparatów IPP w roku 2018. Możemy zauważyć, iż sprzedaż leków OTC była niższa niż leków na receptę i wynosiła 487 061 opakowań. Procentowy udział preparatów OTC w stosunku do ogólnej sprzedaży preparatów IPP omeprazolu, lanzoprazolu oraz pantoprazolu wynosił natomiast około 24,48%. Porównanie powyższych wyników ze sprzedażą

Tabela 2. Zestawienie danych ze sprzedaży preparatów omeprazolu, lanzoprazolu oraz pantoprazolu w 2018 r. Dane udostępnione przez jedną z hurtowni.

Table 2. Summary of sales data for omeprazole, lansoprazole and pantoprazole preparations in 2018. Data provided by one of the wholesalers.

Substancja	Liczba sprzedanych opakowań w 2018 roku	
Omeprazol	OTC	171 980
	RECEPTA	382 768
	OTC + RECEPTA	554 748
Lanzoprazol	OTC	1 538
	RECEPTA	28 221
	OTC + RECEPTA	29 759
Pantoprazol	OTC	313 543
	RECEPTA	1 091 784
	OTC + RECEPTA	1 405 327
Całkowita sprzedaż preparatów IPP OTC		487 061
Całkowita sprzedaż preparatów IPP omeprazolu, lanzoprazolu oraz pantoprazolu na receptę		1 502 773

w latach 2010–2011 może być trudne ze względu na odmienne źródła pozyskiwania danych, niemniej jednak zwraca uwagę znaczna liczba sprzedanych opakowań preparatów OTC w 2018 r., a także wysoki procentowy udział tych leków w ogólnej sprzedaży preparatów IPP.

Podsumowanie

Według aktualnie dostępnej literatury udział IPP w rozwoju uszkodzenia nerek wydaje się być prawdopodobny. Choć doniesienia te wciąż wymagają dokładniejszych badań i dalszej weryfikacji, stanowią one swego rodzaju pierwszy sygnał ostrzegawczy. W związku z tym, szczególnie istotna staje się dokładna edukacja pacjentów dotycząca działania oraz dawkowania każdego wyrobu medycznego zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami. Stosowanie preparatu bez wskazań medycznych może wiązać się z poważnym ryzykiem dla zdrowia pacjenta – niezbędna jest zatem wzmożona czujność farmaceutyczna w stosunku do pacjentów, którzy wyrażą chęć zakupu preparatu IPP bez recepty. Słusznym posunięciem może okazać się również kontrola czynności nerek w badaniach laboratoryjnych w trakcie terapii IPP. Regularne pomiary stężenia kreatyniny oraz mocznika w surowicy krwi połączone z oceną przesączania kłębuszkowego (wskaźnik GFR) mogą przyczynić się do odpowiednio wczesnego wychwycenia ewentualnych zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu nerek. Mimo iż preparaty antagonistów receptora H_2 nie są tak skuteczne jak IPP, mogą stanowić one alternatywę dla pacjentów obciążonych chorobami nerek lub mających znaczne ryzyko rozwoju takich zaburzeń. Istotne wydaje się również uważne monitorowanie pacjentów pod kątem hipomagnezacji, szczególnie leczonych dodatkowo lekami z grupy tiazydów lub ze współwystępującą cukrzycą, w celu zminimalizowania ewentualnych powikłań.

Praca powstała w ramach działalności statutowej Zakładu Farmakologii i Toksykologii UM w Łodzi (503/5-108-03/503-51-002).

Otrzymano: 2019.05.15 · Zaakceptowano: 2019.05.25

Piśmiennictwo

1. Uzdziński A., Awgul S., Słuczankowska-Głabowska S.: Wybrane doniesienia na temat zagrożeń i powikłań związanych z terapią przy użyciu inhibitorów pompy protonowej. *Farmacja współczesna* 2017, 10: 168–176.
2. Senn-Bilfinger J., Sturm E.: The Development of a New Proton-Pump Inhibitor: The Case History of Pantoprazole. *Analogue-based Drug Discover*. 2006: 115–36.
3. Iwahi T., Satoh H., Nakao M. et al.: Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991.

4. Olbe L., Carlsson E., Lindberg P.: A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov*. 2003, 2: 132–139.
5. Pasina L., Nobili A., Tettamaniti M., Salerno F., Corrao S.: Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Int Med*. 2011, 22: 205–210.
6. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm> (dostęp: 21.05.2019).
7. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schaefer-Korting M.: *Farmakologia i toksykologia Mutschlera*. Wyd. 3. Wrocław: Medpharm, 2012.
8. Hoogerwerf W., Pasricha P.: Farmakoterapia chorób zależnych od działania kwasu solnego, choroby wrzodowej i choroby refluksowej [w]: Brunton L., Lazo J., Parker K. *Farmakologia Goodman & Gilman*. Tom 2. Wyd. 1. Lublin: CZELEJ Sp. z o.o., 2007, 1029–1043.
9. Masclee G.M., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J.: A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging* 2014, 31: 263–282.
10. Thomson A.B., Sauve M.D., Kassam N., Kamitakahara H.: Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2010, 16: 2323–2330.
11. Trifan A., Stanciu C., Gileanu I. et al.: Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017, 23(35): 6500–6515.
12. Gomm W., von Holt K., Thomé F. et al.: Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016, 73: 410–416.
13. Wang L., Li M., Cao Y. et al.: Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2017, 7(1): 5527.
14. 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(9): 273–297.
15. Bavishi C., Dupont H.L.: Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011, 34: 1269–1281.
16. Poesen R., Meijers B., Evenepoel P.: Adverse effects of proton pump inhibitors in chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016, 176(6): 867–868.
17. Kucuk H.F., Akyol H., Kaptanoglu L.: Effect of proton pump inhibitors on hepatic regeneration. *Eur Surg Res*. 2006, 38: 322–328.
18. Morschel C.F., Mafra D., Eduardo J.C.C.: The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *Braz. J. Nephrol*. 2018, 40(3): 301–306.
19. Hughes J., YY. Chiu D., Kalra P.A., Green D.: Prevalence and outcomes of proton pump inhibitor associated hypomagnesemia in chronic kidney disease. *PLoS One* 2018, 13(5): e0197400.
20. Szczekliki A., Gajewski P.: *Interna Szczekliki 2018/2019*. Mały podręcznik. Wyd. 10. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2018.
21. Praga M., Gonzalez E.: Acute interstitial nephritis. *Kidney Intern*. 2010, 77(11): 956–961.
22. D'Adamo G., Spinelli C., Forte F., Gangeri F.: Omeprazole-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail*. 1997, 19(1): 171–75.
23. Berney-Meyer L., Hung N., Slatter T., Schollum J.B., Kitching A.R., Walker R.J.: Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible Th1–Th17-mediated injury? *Nephrology (Carlton)* 2014, 19: 359–365.
24. Yang Y., George K.C., Shang W.F., Zeng R., Ge S.W., Xu G.: Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther*. 2017, 11: 1291–1299.
25. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Koyratkoson K., Chaisai C., Noppakun K. et al.: The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dialysis Transplant*. 2018, 33: 331–342.
26. Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R.: Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Scientific reports* 2019, 9(1): 2282.
27. Lazarus B., Chen Y., Wilson F.P. et al.: Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016, 176: 238–246.
28. Wijarnpreecha K. et al.: Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017, 62: 2821–2827.
29. Pelka P., Skowron A., Gołda A., Dymek J., Polak W.: Konsumpcja inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora H_2 w wybranych aptekach w Polsce w latach 2010–2011. *Farmacja Polska* 2015, 71: 63–69.