Inhibitory pompy protonowej – czy na pewno bezpieczne?

Proton pump inhibitors – are they truly safe?

Agnieszka Jankowska, Piotr Landowski, Anna Liberek, Barbara Kamińska

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Prz Gastroenterol 2012; 7 (3): 133–137
DOI: 10.5114/pg.2012.29878

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, nadużywanie, działania niepożądane.
Key words: proton pump inhibitors, overuse, adverse effects.

Adres do korespondencji: dr n. med. Agnieszka Jankowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-041 Gdańsk, tel.: +48 58 764 02 66, e-mail: ajankowska@gumed.edu.pl

Streszczenie

Enzym ATP-aza, zależny od jonu potasowego i wodorowego (H^+/K^+-ATP-azy), aktywny w komórkach okładzinowych żołądka, odgrywa istotną rolę przy produkcji kwasu solnego. Tym samym ma on istotne znaczenie w patogenezie zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, choroby wrzodowej czy zespołu Zollingera-Ellisona. Leki z grupy inhibitorów H^+/K^+-ATP-azy znalazły szerokie zastosowanie w terapii tych patologii. Farmaceutyki te charakteryzują się dużym profilem bezpieczeństwa, co sprzyja powszechnemu ich stosowaniu, a to z kolei nie jest pozbawione działań niepożądanych. W niniejszej pracy autorzy rozważają możliwe następstwa długotrwałej terapii inhibitorami pompy protonowej.

Abstract

The gastric enzyme hydrogen potassium ATPase, also known as H^+/K^+-ATPase, is located in parietal cells of gastric mucosa. The enzyme plays an important role in gastric hydrochloric acid production. Proton pump inhibitors are a group of medicine indicated in the treatment of gastric and duodenal ulcers, eradication therapy associated with *Helicobacter pylori* infections and reflux oesophagitis as well as Zollinger Ellison syndrome. These drugs are characterized by only a few and not severe adverse effects, which might result in overuse. In this paper we consider possible consequences of long-term proton pump inhibitor therapy.

Bóle brzucha to najczęstsza przyczyna poszukiwania pomocy lekarskiej w różnych grupach wiekowych. Pierwsze udokumentowane opisy bólów w nadbrzuszu, zgagi i aerofagii przypisuje się już Hipokratesowi. Mimo tak długiej historii, nadal zagadnienie to sprawia trudności zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne.

Badania prowadzone przez stulecia pogłębiły wiedzę na temat etiologii i patogenezy bólów brzucha, niemniej nadal jest ona niepełna.

Przełomem było odkrycie, jakiego brytyjski lekarz i chemik William Prout dokonał w 1834 r. Wykazał on, że komórki okładzinowe obecne w błonie śluzowej żołądka wydzielają kwas solny [1].

Kwaśne środowisko żołądka jest jednym z istotnych elementów warunkujących prawidłowe trawienie substancji odżywczych, co umożliwia w dalszych etapach ich wchłanianie. Ponadto niskie pH panujące w żołądku stanowi ważną barierę ochronną przed mikroorganizmami chorobotwórczymi. Kolejne lata intensywnych badań dowiodły jednak ogromnej roli, jaką kwas solny odgrywa w etiologii zapalenia i owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy (odpowiadających za część dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej). Niejako ukoronowaniem tego faktu była słynna teza: „bez kwasu nie ma wrzodu" ogłoszona przez K. Schwarza w 1910 r. Próby zahamowania wydzielania kwasu solnego stały się celem postępowania terapeutycznego we wszystkich chorobach kwasozależnych. Poznanie mechanizmów regulujących sekrecję tego kwasu dało takie możliwości.

Istotne znaczenie ma enzym zidentyfikowany w 1973 r. przez Gansera i Forte'a – ATP-aza, zależna od jonu potasowego i wodorowego (H^+/K^+-ATP-azy), tzw. pompa protonowa [2]. W wyniku jej aktywności jony wodorowe wydzielane są do światła kanalików komórek okładzinowych zamiast jonów potasowych.

Aktywacja pompy protonowej odbywa się w trzech mechanizmach: neurokrynnym, endokrynnym i parakrynnym (tj. z udziałem odpowiednio: mediatorów układu cholinergicznego, gastryny i histaminy), pod wpływem przyjętego pokarmu [3]. W okresie między posiłkami czynnych jest zaledwie 10% pomp protonowych.

Warto zaznaczyć, że ingerencja w aktywność pompy możliwa jest jedynie wówczas, gdy jest ona „czynna". Tak więc odkrycie pompy protonowej i poznanie jej znaczenia dla syntezy kwasu solnego umożliwiły wprowadzenie nowych metod leczenia bólów brzucha, u których podłoża leży nadmierna sekrecja kwaśnego soku żołądkowego.

Jednymi z pierwszych leków, które znalazły zastosowanie w terapii zapalenia i owrzodzeń błony śluzowej żołądka, były parasympatykolityki. Są one skuteczne szczególnie w tych sytuacjach, w których wzmożona sekrecja kwasu solnego zależy od pobudzenia nerwu błędnego. Niestety, ze stosowaniem tych preparatów wiążą się liczne działania niepożądane, m.in. suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia czy objawy dyzuryczne. Ich skuteczność w hamowaniu wydzielania kwasu solnego jest ograniczona.

Kolejnym krokiem podjętym w celu zahamowania sekrecji kwasu solnego była ingerencja w układ histaminowy poprzez antagonizm wobec receptorów typu drugiego dla histaminy (receptorów H2). Zablokowanie receptorów histaminowych H2 obecnych na komórkach ściennych żołądka zmniejsza sekrecję kwasu solnego, jednocześnie mniejsze jest sumaryczne wydzielanie HCl stymulowane przez inne mechanizmy (i.e. gastryna, acetylocholina). Leki te są dość dobrze tolerowane i wykazują niewiele objawów niepożądanych (głównie cymetydyna). Z uwagi jednak na metabolizm z wykorzystaniem cytochromu CYP450 wchodzą one w interakcje z innymi lekami, co w znacznym stopniu ogranicza ich zastosowanie.

Przełomem w zmniejszaniu sekrecji kwasu solnego okazało się wprowadzenie inhibitorów pompy protonowej (IPP) [4]. Pierwsze doniesienia o ich zastosowaniu w terapii datuje się na rok 1976, a pierwszym lekiem hamującym H^+/K^+-ATP-azę zarejestrowanym do leczenia w USA był omeprazol (1988 r.). Następnie wprowadzone zostały kolejne preparaty: lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol i tenatoprazol.

Występują one w formie proleku i aktywowane są w środowisku kwaśnym. Ich aktywne postaci wiążą się kowalentnie z H^+/K^+-ATP-azą, nieodwracalnie hamując funkcję pompy. Ponowna aktywność enzymu możliwa jest *de facto* po zsyntetyzowaniu nowej cząsteczki H^+/K^+-ATP-azy.

Chociaż mechanizm działania poszczególnych leków z tej grupy jest taki sam, to różnią się one miejscem wiązania, co z kolei przekłada się na siłę i czas ich działania. Jak wynika z piśmiennictwa, wynosi on 18–47 godzin, natomiast przywrócenie aktywności H^+/K^+-ATP-azy następuje po 2–5 dniach od zaprzestania podawania leku [5].

Uznanymi wskazaniami do terapii IPP są: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, skojarzona terapia eradykacyjna zakażeń *Helicobacter pylori*, refluksowe zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy w związku z terapią niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz zespół Zollingera-Ellisona [6].

Znacznie skuteczniejsze hamowanie sekrecji kwasu solnego, a także mniej działań niepożądanych IPP w porównaniu z antagonistami receptora histaminowego wpłynęły na szybką popularyzację tych pierwszych i coraz częstsze ich stosowanie, niekoniecznie w uzasadnionych przypadkach klinicznych, zgodnie z przyjętymi wskazaniami.

Podkreśla się bardzo dobrą tolerancję tych leków i stosunkowo rzadkie występowanie łagodnych objawów niepożądanych. Wśród tych ostatnich najczęściej obserwuje się: bóle głowy, biegunki, bóle brzucha, reakcje alergiczne. Objawy te stają się przyczyną zakończenia terapii u zaledwie 1–2% pacjentów przyjmujących IPP [7]. Jest to szczególnie ważne dla pacjentów, u których długoterminowe stosowanie tych leków jest konieczne do kontroli objawów. Pojawia się więc problem ryzyka i działań ubocznych długotrwałej terapii IPP. Czy przewlekłe stosowanie IPP jest w ogóle zagadnieniem godnym uwagi? Odpowiedź na to pytanie wydaje się pozytywna.

Oszacowano, że w 2006 r. koszty związane z zastosowaniem IPP w leczeniu w Anglii wyniosły 425 mln funtów (tj. ok. 872 mln dolarów), a ok. 7 bln funtów na całym świecie [8]. Jak wynika z dostępnych danych, w 2009 r. w USA wypisano 119 mln recept na IPP, a roczny dochód z ich sprzedaży wyniósł 13,5 bln dolarów, co plasuje tę grupę leków na trzecim miejscu najczęściej kupowanych farmaceutyków.

Takie rozpowszechnienie stosowania IPP wynika m.in. z niewielkiej liczby działań niepożądanych, wśród których najczęściej opisywanymi w piśmiennictwie są: upośledzone wchłanianie niektórych substancji odżywczych (szczególnie mikroelementów, witamin) oraz powikłania infekcyjne. Słuszne wydaje się więc zainteresowanie skutkami długotrwałego stosowania leków hamujących pompę protonową.

Kwaśne środowisko żołądka jest konieczne do aktywacji enzymów trawiennych, co warunkuje prawidłowe wchłanianie określonych substancji odżywczych. Udowodniono, że wskutek zahamowania sekrecji kwasu solnego dochodzi do upośledzenia absorpcji witaminy B_{12} [9].

Nie bez znaczenia jest także wpływ alkalizacji soku żołądkowego na wchłanianie żelaza. Wyniki wielu badań zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi wskazują, że jest ono upośledzone przy przewlekłym stosowaniu IPP. Dane dostępne w piśmiennictwie nie są jednak jednoznaczne [9, 10]. Także pojedyncze doniesienia wskazują, że długotrwałe – średnio 8,3 roku – stosowanie IPP negatywnie wpływa na wchłanianie magnezu, co prowadzi do hipomagnezemii [11]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że omeprazol upośledza wchłanianie wapnia, wyniki badań dotyczących ludzi nie są tak jednoznaczne [12, 13].

Wiadomo, że prawidłowa gospodarka wapniowa warunkuje mineralizację tkanki kostnej. Przy przewlekłym stosowaniu IPP, w przypadku upośledzonego wchłaniania wapnia, można by się spodziewać zaburzeń mineralizacji kości, a w dalszej konsekwencji osteoporozy, co z kolei implikuje zwiększone ryzyko złamań kości. Gray i wsp. potwierdzili, że ponad 3-letnia terapia IPP wiąże się ze zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD), co prawda niewielkim i jedynie w obrębie kości udowej, oraz zwiększeniem ryzyka wystąpienia złamań kości udowej i kręgosłupa [14]. Targownik i wsp. nie stwierdzili natomiast, aby 5-letnie stosowanie IPP wpływało na BMD [15]. Znane są jednak całkiem inne doniesienia. Wykazano bowiem, że IPP hamują aktywność osteoklastów, co zmniejsza resorpcję kości, a więc i ryzyko wystąpienia złamań [16, 17]! Należy zaznaczyć, że badania te różniły się metodologią, stąd być może odmienne są ich wyniki.

Jedną z teorii tłumaczących zmiany w masie kostnej jest hipergastrynemia, wtórna do alkalizacji wywołanej przewlekłym stosowaniem IPP. Zwiększona aktywność gastryny stymuluje przerost przytarczyc, co prowadzi do nadczynności gruczołów i zwiększenia stężenia parthormonu (PTH), a w konsekwencji demineralizacji kości. Hipergastrynemia wiąże się także z innymi problemami klinicznymi. Udział gastryny w procesach nowotworowych pozostaje zagadnieniem otwartym, gdyż wyniki badań są sprzeczne.

Udowodniono dodatnią korelację między przerostem i dysplazją komórek enterochromafinowych żołądka a hipergastrynemią w przebiegu zespołu Zollingera-Ellisona, ale nie wiadomo, czy hipergastrynemia wynikająca z przewlekłego hamowania wydzielania soku żołądkowego ma także takie działanie. Przy współistniejącym zakażeniu *Helicobacter pylori* związek ten wydaje się wyraźniejszy [18].

Wykazano także, że występowanie polipów dna żołądka wiąże się z długotrwałą terapią IPP [19]. W piśmiennictwie znajdują się również doniesienia o związku IPP z występowaniem infekcji przewodu pokarmowego. Szczególnie często poruszany jest problem zakażeń bakteriami *Clostridium difficile* i *Salmonella* spp. [20].

Przyjmując, że hipochlorhydia sprzyja kolonizacji bakteryjnej żołądka, w sytuacji refluksu żołądkowo-przełykowego może dojść także do aspiracji bakterii do dróg oddechowych i rozwoju np. zapalenia płuc. Dane z piśmiennictwa to potwierdzają [21]. Opisano ponadto przypadki śródmiąższowego zapalenia nerek, którego występowanie silnie wiązano ze stosowaniem IPP [22].

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej fakty, tj. znaczny wzrost liczby przepisywanych IPP, częstość ich podawania i długotrwały czas terapii, a także możliwość wystąpienia rzadkich powikłań, należy pamiętać i przestrzegać wskazań do długoterminowej terapii IPP.

Preparaty z grupy IPP są dostępne zasadniczo w dwóch formach – do podawania doustnego oraz parenteralnego. Te pierwsze zarówno na receptę, jak i bez recepty. Istnieją duże możliwości ich stosowania przez samych pacjentów, niekoniecznie w porozumieniu z lekarzem. Tak więc chroniczne i niezgodne z zaleceniami stosowanie tych leków nie jest sprawą, którą można zbagatelizować.

W celu zminimalizowania problemu niewłaściwego stosowania IPP *American College of Gastroenterology* (ACG) opublikowało wskazania do podawania IPP w *Guidelines for the Management of Dyspepsia* [23]. Wytyczne te zostały przekazane lekarzom praktykom. Przeprowadzono badanie oceniające zgodność postępowania lekarzy, m.in. podstawowej opieki medycznej i specjalistów gastroenterologii, z tymi zaleceniami. Jak wykazano, lekarze podstawowej opieki medycznej częściej błędnie diagnozowali dyspepsję, częściej też zlecali badania dodatkowe oraz niepotrzebnie stosowali farmakoterapię (w tym IPP) niż specjaliści. Niemniej w obu grupach lekarzy (gastroenterolodzy *vs* pozostali) postępowanie zgodnie z zaleceniami, tzw. *compliance*, oceniono jako niesatysfakcjonujące. Nasuwa się wniosek, że konieczne jest ciągłe przypominanie o obowiązujących wytycznych.

Eid i wsp. oceniali czynniki wpływające na nieprzestrzeganie wytycznych dotyczących stosowania IPP w szpitalach akademickich i nieakademickich [24]. Stwierdzono, że jedynie 39% IPP było przepisanych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Znacząco większy *compliance* charakteryzował szpitale akademickie, a najczęstszym wskazaniem wykraczającym poza wytyczne była profilaktyka krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Podobnie niski odsetek uzasadnionych terapii (37,1%) stwierdzili badacze australijscy [25]. Autorzy ci dodatkowo zwrócili uwagę, że leczenie było włączane często bez badań dodatkowych, w tym endoskopowych.

Jak podkreślają, takie postępowanie może maskować np. objawy toczącego się procesu nowotworowego i znacząco opóźnić ustalenie prawidłowego rozpoznania.

Jak podają autorzy szwedzcy, na jednym z oddziałów pulmonologicznych u 68% pacjentów, u których stosowano leki hamujące wydzielanie żołądkowe, postępowanie to było nieuzasadnione [26]. Najczęstszym niewłaściwym wskazaniem okazała się profilaktyka wrzodowa w związku ze stosowaną glikokortykosteroidoterapią.

Poza zagadnieniem dostępności preparatów doustnych, problem niewłaściwego stosowania tych leków dotyczy także preparatów do stosowania parenteralnego. Według Skledar i Culley dożylne podawanie pantoprazolu w badanym przez autorów ośrodku akademickim było zgodne z wytycznymi jedynie w 25% przypadków. Pozostałych 75% terapii rozpoczętych z niewłaściwych wskazań przeprowadzono głównie na oddziałach zabiegowych – potransplantacyjnych, torakokardiologicznych i chirurgii ogólnej [27].

Przytoczone publikacje ponownie podkreślają, że problem nadmiernego i nieuzasadnionego stosowania IPP w leczeniu wynika nie tylko z dostępności preparatów z tej grupy, lecz także z „niesubordynacji" lekarzy. Otwarte pozostaje pytanie, jak zmotywować lekarzy do rekomendowania IPP ściśle według zaleceń.

Wydaje się, że krokiem w kierunku zminimalizowania tych błędów jest publikacja *Federal Drug Administration* (FDA). Organizacja ta, na podstawie szerokich badań epidemiologicznych donoszących o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamań kości udowej, nadgarstka i kręgosłupa w związku z przyjmowaniem IPP, wydała oświadczenie o bezpieczeństwie ich stosowania, tzw. *Safety announcement* [28]. W publikacji tej zawarte są zalecenia dotyczące stosowania IPP oraz informacja o potencjalnym ryzyku związanym z nieadekwatnym, długotrwałym ich przyjmowaniem.

Przewlekłe stosowanie leków z grupy IPP dotyczy przede wszystkim osób dorosłych i w wieku podeszłym, u których często już występuje hipo- czy wręcz achlorhydria. Dodatkowo, rozpatrując zagadnienie przewlekłego leczenia IPP, należy pamiętać o możliwości jednoczesnego przyjmowania innych farmaceutyków przez pacjenta. Nie wolno więc pominąć kwestii interakcji między lekami. Do aktywacji IPP konieczne jest środowisko kwaśne, więc jednoczesne stosowanie leków zobojętniających, np. antagonistów receptora H2, będzie zmniejszało ich skuteczność. Z drugiej strony, IPP mogą zmniejszać efekt terapeutyczny leków, których wchłanianie zależy od niskiego pH soku żołądkowego, np. ketokonazolu czy itrakonazolu [29]. Alkalizacja środowiska w żołądku może się przyczynić do zbyt wczesnego rozpuszczenia leków będących w postaci tzw. dojelitowej. Możliwe jest również zwiększenie wchłaniania takich leków, jak digoksyna, nifedypina, midazolam, kwas acetylosalicylowy czy metadon. Wzajemne reakcje leków zachodzą także na poziomie komórkowym.

Leki z grupy IPP hamują aktywność enzymów cytochromu P450. Odpowiedzialny za metabolizm leków system CYP złożony jest z wielu izoenzymów, m.in. 2C19 i CYP3A4. Inhibitory pompy protonowej, z wyjątkiem esmoprazolu, występują jako połączenie racemicznych S- i R-enancjomerów [30]. Ta stereoselektywność znajduje odzwierciedlenie w powinowactwie do poszczególnych izoenzymów oraz szybkości metabolizmu w wątrobie.

Należy więc oczekiwać, że leki wpływające na cytochrom CYPP450 będą oddziaływały na efektywność terapii IPP i *vice versa*. W zależności od powinowactwa poszczególnych substancji do określonych miejsc wiążących wpływają one wzajemnie na swój metabolizm. Przykładowo klarytromycyna i ketokonazol, mając większe powinowactwo do jelitowego izoenzymu CYP3A4, zmniejszają metabolizm niektórych IPP i zwiększają w ten sposób stężenie tych ostatnich w surowicy [31]. Omeprazol natomiast, jak wykazano na podstawie tego samego mechanizmu (tj. powinowactwo do CYP), zwiększa stężenie fenytoiny, diazepamu czy warfaryny; lansoprazol zmniejsza stężenie teofiliny, a esmoprazol nasila działanie atorwastatyny [31, 32].

Należy wspomnieć, że IPP znalazły zastosowanie w profilaktyce owrzodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego przy podwójnej terapii przeciwzakrzepowej klopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym. Znane są jednak doniesienia, że IPP, hamując enzymy wątrobowe, zmniejszają skuteczność tej terapii, zwiększa się więc ryzyko wystąpienia incydentów niedokrwiennych w układzie sercowo-naczyniowym [33].

Czy problem długotrwałej, niekoniecznie uzasadnionej terapii IPP istnieje także w Polsce? Niestety, nie ma wiarygodnych danych w piśmiennictwie na ten temat. Jak wynika z nieopublikowanych danych, w latach 2002–2009 łączna sprzedaż leków z grupy IPP wzrosła 8-krotnie!

Doświadczenia własne wskazują, że leki z tej grupy stosowane są „osłonowo" w trakcie terapii NLPZ czy po prostu w dolegliwościach bólowych w obrębie jamy brzusznej. Coraz powszechniej stosuje się je także u dzieci, nawet tych najmłodszych, chociaż rejestracja w Polsce dotyczy osób po 2. roku życia. W postaci recepturowej, jako proszki, włączane są u niemowląt do objawowego leczenia ulewań czy refluksu żołądkowo-przełykowego (nierzadko rozpoznawanego jedynie na podstawie jednego badania ultrasonograficznego jamy brzusznej).

Na zakończenie należy jeszcze raz podkreślić, że mimo dużego profilu bezpieczeństwa, leki z grupy IPP

nie są pozbawione działań ubocznych. Jedyną skuteczną formą zapobiegania im jest właściwe stosowanie IPP, zgodnie z przyjętymi wskazaniami klinicznymi. Niezbędne są znajomość działań niepożądanych przez lekarzy oraz świadomość samych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Prout W. On the mature of acid and saline matters usually existing in the stomach of animals. Phil Trans R Soc Lond 1824; 1: 45-9.
2. Ganser AL, Forte JG. Ionophoretic stimulation of K^+-ATPase of oxyntic cell microsomes. Biochem Biophys Res Commun 1973; 54; 690-6.
3. Barret KE, Gishan FL, Merchant JL, et al. Physiology of the gastrointestinal tract. 4th ed. Elsevier Inc. 2006; 1225-9.
4. Sachs G, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. Drugs of Today 2004; 40 (Suppl A): 9-14.
5. Hawden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. Clin Pharmacokinet 1991; 20: 38-49.
6. Stadnicki A, Frycz-Naglak D. Niesteroidowe leki przeciwzapalne a powikłania jelitowe. Wiad Lek 2007; 60: 286-90.
7. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol 2010; 16: 2323-30.
8. IMS Health Report. Leading therapy classes by global pharmaceutical sales. 2006. http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6025_80528184_80530441,00.html
9. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. J Clin Gastroenterol 1992; 14: 288-92.
10. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J 2004; 97: 887-9.
11. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. QJM 2010; 103: 387-95.
12. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006; 296: 2947-53.
13. 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.
14. 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: 765-71.
15. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. Gastroenterology 2010; 138: 896-904.
16. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H+, K(+)-ATPase, on bone resorption in humans. Calcif Tissue Int 1993; 53: 21-5.
17. Rzeszutek K, Sarraf F, Davies JE. Proton pump inhibitors control osteoclastic resorption of calcium phosphate implants and stimulate increased local reparative bone growth. J Craniofac Surg 2003; 14: 301-7.
18. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118: 661-9.
19. Wu TT, Kornacki S, Rashid A, et al. Dysplasia and dysregulation of proliferation in foveolar and surface epithelia of fundic gland polyps from patients with familial adenomatous polyposis. Am J Surg Pathol 1998; 22: 293-8.
20. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004; 71: 33-8.
21. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. JAMA 2004; 292: 1955-60.
22. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 597-604.
23. Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2324-37.
24. Eid SM, Boueiz A, Paranji S, et al. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. Intern Med 2010; 49: 2561-8.
25. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Therap 2000; 25: 333-40.
26. Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, et al. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. Respir Med 2003; 97: 1143-50.
27. Skledar SJ, Culley CM. Collaboratively designed practice guidelines promote appropriate use of intravenous proton pump inhibitors. Hosp Pharm 2005; 40: 497-504.
28. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm
29. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf 2006; 29: 769-84.
30. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. Clin Pharmacokinect 2001; 40: 411-26.
31. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 611-6.
32. Drewelow B, Schaffler K, Reitmeir P. Superior interaction profile of pantoprazole vs esomeprazole after single dose diazepam regarding pharmacodynamic (PD) and kinetic (PK) parameters. Can J Gastroenterol 2006; 20 Suppl A: 144.
33. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, et al. Cardiovascular and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol 2011; 46: 39-45.