Czy obawiać się skutków przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej?

Current look at effects of long-term proton pump inhibitors therapy

Barbara Skrzydło-Radomańska

Streszczenie

Leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP) stanowi istotny postęp w terapii chorób zależnych od kwasu solnego. Są one stosowane bardzo często, a wielokrotnie w terapii długotrwałej. W wyniku umiarkowanej hipergastrynemii spowodowanej tym leczeniem u pacjentów stwierdza się tylko hiperplazję komórek enterochromofinopodobnych (ECL), ale istnieje ryzyko rozwoju rakowiaków. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia raka żołądka ani jelita grubego. Zwiększona skłonność do kolonizacji bakteryjnej żołądka i jelit ma charakter przejściowy i zależny od dawki. Stosowanie IPP nie powoduje zaburzeń wchłaniania białek, tłuszczów ani minerałów. Udowodniono potrzebę kontrolowania i ewentualnej suplementacji stężenia witaminy B_{12} u osób długotrwale leczonych IPP.

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, długotrwała terapia.

Abstract

Introduction of proton pump inhibitors (PPI) provided an important progress in treatment of the acid-related diseases. PPI are largely administered andand frequently used in long-term therapy. Hypergastrinaemia induced by PPI may lead in human to enterochromaffin-like cells hyperplasia. No neoplastic changes have been reported after more than a decade of use. Fat and mineral bioavailability remain unaltered by PPI therapy. However absorption and profound acid suppression for many years may lead to vitamin B_{12} deficiency.

Key words: proton pump inhibitors, long-term therapy.

Od stulecia wiadomo, że kwas solny wydzielany przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka pełni zasadniczą rolę sprawczą w patogenezie wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy, w chorobie refluksowej przełyku, a także w dyspepsji rzekomowrzodowej. Próby blokowania sekrecji żołądkowej kwasu solnego leżały u podstaw leczenia chorób zależnych od działania kwasu solnego, ale prawdziwymi *kamieniami milowymi* w modyfikacji historii naturalnej choroby wrzodowej było wprowadzenie do terapii antagonistów receptora histaminowego H_2, odkrycie *Helicobacter pylori* i sprecyzowanie jego roli w patogenezie i nawrotowości wrzodu trawiennego oraz odkrycie w latach 70. żołądkowej pompy protonowej, mechanizmu jej działania oraz sposobów jego regulacji.

ATP-aza wodorowo-potasowa, kluczowy enzym w działaniu pompy protonowej, może być blokowana za pomocą nowej klasy leków antysekrecyjnych – pochodnych benzoimidazoli – działających bezpośrednio i hamujących ostatni etap wydzielania kwasu solnego [1]. Blokowanie ATP-azy wodorowo-potasowej przez inhibitory czyni ten enzym nieodwracalnie nieaktywnym. W ten sposób wszelkie formy stymulacji wydzielania jonów H^+ ulegają zahamowaniu, aż do chwili zsyntetyzowania białek nowej pompy protonowej. Ponieważ czas połowiczej aktywności tej pompy wynosi ok. 18 godz., aktywność wydzielnicza komórek okładzinowych po jej inaktywacji powraca do normy po 2–5 dniach od zaprzestania stosowania leku [2–4].

Inhibitory pompy protonowej (IPP), wnikając do komórki okładzinowej, uaktywniają się tylko w kwaśnym przedziale kanalika wydzielniczego komórek okładzinowych, więc zablokować mogą tylko te pompy protonowe, które aktualnie są aktywne, czyli wydzielają jony wodorowe. W stanie spoczynku tylko ok. 5 proc. pomp protonowych komórek okładzinowych aktywnie wydziela kwas solny, podczas gdy po bodźcu pokarmowym liczba tych pomp wzrasta do 60–70 proc. Chcąc uzyskać najlepszy efekt hamujący sekrecję kwasu solnego w żołądku, należy stosować IPP przed posiłkiem,

aby lek działał w okresie największej aktywności pomp protonowych [4].

Istnieją liczne wskazania do stosowania inhibitorów pompy protonowej: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, eradykacja *Helicobacter pylori*, dyspepsja rzekomowrzodowa, profilaktyka zachłystowego zapalenia płuc u leżących chorych, choroba refluksowa przełyku, zespół Zollingera-Ellisona, leczenie i profilaktyka uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego w następstwie przewlekłego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wśród tych wskazań 3 ostatnie stanowią wielokrotnie powód długotrwałego, niekiedy wieloletniego stosowania preparatów z grupy inhibitorów pompy protonowej.

Omeprazol, lansoprazol i pantoprazol należą niewątpliwie do najsilniejszych i najdłużej działających leków hamujących wydzielanie kwasu solnego, co prowadzi do wzrostu pH wewnątrzżołądkowego. Wzrost tego pH powyżej 6,0 prowadzi do podwyższenia stężenia gastryny w surowicy. Po 2 tyg. stosowania IPP dochodzi do 2–4-krotnego wzrostu jej stężenia, a przy długotrwałym stosowaniu stężenie to rośnie 3–4-krotnie przez 1–2 pierwszych miesięcy, z następową stabilizacją lub niewielką tendencją spadkową [2, 3, 5].

Hipergastrynemia a komórki ECL (*enterochromaffin-like cells*)

Pod wpływem stymulacji gastryną komórki ECL mogą ulegać hiperplazji, a nawet formowaniu kanceroidów w żołądku, lecz występowanie ich w wyniku stosowania IPP stwierdzono tylko u szczurów. Wynikać to może z faktu, że w błonie śluzowej żołądka szczura znajduje się o wiele więcej komórek ECL, stanowiąca ok. 65 proc. populacji komórek endokrynnych, podczas gdy u człowieka stanowią one tylko ok. 35 proc. [6, 7].

U człowieka występowanie kanceroidów ma miejsce w przebiegu bardzo znacznej hipergastrynemii współistniejącej z zanikowym zapaleniem żołądka typu A lub na tle autoimmunologicznym, ze współistniejącą anemią złośliwą lub bez anemii [8–11], a także u pacjentów z zespołem MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia* – 1) połączonym z zespołem Zollingera-Elisona [11, 12]. Należy podkreślić, że we wszystkich wymienionych patologicznych sytuacjach występuje bardzo wysokie stężenie gastryny w surowicy: powyżej 500 pg w mL. Jak wykazano, przypadki kanceroidu w przebiegu tak wysokiej hipergastrynemii rosną bardzo powoli, mają cechy łagodnego, dobrze zróżnicowanego nowotworu, a przerzuty są niezmiernie rzadkie [11, 13, 14].

Liczne badania kliniczne u ludzi, prowadzone w oparciu o różne okresy obserwacji, wynoszące od 6 mies. do 5, a nawet 8 lat, w grupach liczących 90–448 pacjentów wykazały tylko cechy hiperplazji komórek ECL, bez żadnych zmian o charakterze nowotworowym [10, 15]. Część obserwacji wykazała jedynie, że cechy hiperplazji komórek ECL były bardziej wyrażone przy współistniejącej infekcji *Helicobacter pylori* [16].

Czy obawiać się raka żołądka?

Istnieją przesłanki, które mogłyby sugerować możliwość rozwoju gruczolakoraka żołądka w wyniku długotrwałej terapii inhibitorami pompy protonowej. Wywodzą się one z 2 obserwacji: po pierwsze, u chorych z anemią złośliwą i towarzyszącą wyraźną hipergastrynemią częściej niż u przedstawicieli ogólnej populacji rozwija się gruczolakorak żołądka [17], a po drugie, przy obniżonej jatrogennie kwasocie soku żołądkowego istnieje możliwość wzmożonego namnażania bakterii w górnym odcinku przewodu pokarmowego, co może powodować zwiększone powstawanie N-nitrozoamin o znanym działaniu kancerogennym [18]. Badania przeprowadzone w Danii w grupie 114 pacjentów z achlorhydrią wykazały od 4 do 6 razy częstsze występowanie raka niż można by oczekiwać w oparciu o dane z *Danish Cancer Registry* [19]. Natomiast doniesienia z Mayo Clinic, dotyczące obserwacji 152 pacjentów z anemią złośliwą przeczą, jakoby chorzy ci mieli zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka [20].

Również w innych okolicznościach z towarzyszącą hipergastrynemią, jak zespół Zollingera-Ellisona, pomimo długotrwałego znacznego podwyższonego poziomu gastryny nie obserwuje się zwiększonego ryzyka wystąpienia raka żołądka, podobnie jak po zabiegu wagotomii [21].

Natomiast antrektomia, w wyniku której poziom gastryny jest niski, może prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju raka żołądka.

Jak widać, związek pomiędzy wystąpieniem raka żołądka i hipergastrynemią nie jest jednoznaczny. Jak dotąd nie stwierdzono, aby długotrwałe stosowanie preparatów z grupy IPP powodowało zwiększone ryzyko rozwoju tego nowotworu.

Czy skutkiem może być zwiększone ryzyko raka jelita grubego?

Dobrze znany jest stymulujący wpływ gastryny na proliferację komórek nabłonka błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym jelita grubego. Wykazano, że hormon ten przyspiesza mitozy, zwięk-

sza syntezę DNA i RNA oraz strukturalnego białka komórek nabłonka [22, 23].

Wykazano, że hipergastrynemia jest często obserwowana u chorych z rakiem jelita grubego [24]. Sugeruje się, że również peptydy prekursorowe gastryny odgrywają autokrynną lub parakrynną rolę w pobudzaniu proliferacji licznych tkanek, w tym komórek nowotworowych jelita grubego [25, 26]. Receptory gastrynowe są obecne w normalnym nabłonku, jak i w komórkach nowotworowych raka jelita grubego [27]. Dowiedziono, że fizjologiczne dawki gastryny 17 pobudzają wzrost komórek niektórych linii raka jelita grubego *in vitro*, zaś przeciwciała i antagoniści receptorów gastrynowych hamują ich proliferację [28]. Badania kliniczne nad tym zagadnieniem u ludzi przynoszą wciąż sprzeczne informacje. Obserwowano znamiennie wyższy poziom gastryny u pacjentów z rakiem okrężnicy, zlokalizowanym zwłaszcza w jej dystalnej części, gdzie proliferacja jest bardzo nasilona, a wysokie stężenie gastryny nie tylko korelowało ze stopniem zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji Dukesa, ale ulegało normalizacji po doszczętnej resekcji guza nowotworowego [24, 26, 29]. Natomiast pacjenci z hipergastrynemią towarzyszącą anemii złośliwej, następstwom wagotomii pniowej, przewlekłemu zanikowemu zapaleniu żołądka czy zespołowi Zollingera-Ellisona nie wykazywali zwiększonego ryzyka rozwoju raka jelita grubego w porównaniu z normalną populacją [30–32]. Czy więc hipergastrynemia nie może być raczej skutkiem niż przyczyną raka jelita grubego?

Wobec tych sprzecznych obserwacji, dotyczących związku między podwyższonym poziomem gastryny a kancerogenezą jelitową i wobec braku informacji o skutkach przedłużonej terapii inhibitorami pompy protonowej na wzrost zagrożenia rakiem jelita grubego należy przyjąć, że w świetle obecnych danych nie stanowią one czynnika wzmożonego ryzyka rozwoju raka okrężnicy.

Czy wzrost pH żołądkowego nasila kolonizację bakteryjną?

Kwaśne środowisko żołądka uważane jest za istotną barierę przeciwko kolonizacji żołądka i jelita cienkiego przez bakterie, wnikające do organizmu drogą doustną.

Istotny wzrost stężenia bakterii stwierdzono w soku żołądkowym zdrowych osób leczonych omeprazolem w dawce 20–30 mg dziennie przez 2 tyg. [33]. W jednym z badań wzmożona kolonizacja bakteryjna ustąpiła po przerwaniu terapii antysekrecyjnej. Nasilony wzrost zasiedlenia bakteryjnego w dwunastnicy stwierdzano u 56 proc. pacjentów w kontrolowanej próbie z użyciem *placebo vs* 20–40 mg omeprazolu dziennie przez 4–8 tyg. Liczba bakterii była zbliżona u pacjentów przyjmujących obie dawki omeprazolu, natomiast nie stwierdzono kolonizacji bakteryjnej wśród osób przyjmujących *placebo*. Kolonizacja bakteryjna wydaje się zależeć od stopnia redukcji wydzielania kwasu. Jak wykazano w prospektywnym badaniu na 47 pacjentach z chorobą wrzodową, procent pacjentów ze zwiększoną liczbą bakterii kolonizujących żołądek i dwunastnicę był znamiennie wyższy wśród otrzymujących omeprazol 20 mg dziennie przez 4 tyg. niż u tych, którzy otrzymywali 800 mg cymetydyny dziennie (53 proc. w stosunku do 17 proc.) [34].

W soku żołądkowym pacjentów z jatrogenną hipochlorhydrią wywołaną stosowaniem inhibitorów pompy protonowej stwierdzono bakterie tlenowe i beztlenowe. Najczęściej były to szczepy bytujące w jamie ustno-gardłowej, takie jak *Stomatococcus*, *Streptococcus* i *Neisseria* [35, 36].

Fińscy autorzy donieśli o wynikach badań przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, którym początkowo podawano etanol w dawce 0,6 g/kg masy ciała przez 7 dni, a następnie łącznie z lansoprazolem w ilości 30 mg dziennie i u których porównano pH żołądkowe, koncentrację bakterii w soku żołądkowym oraz zawartość wytworzonego przez te bakterie acetaldehydu. Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy zwiększoną liczbą bakterii w soku żołądkowym i ilością wyprodukowanego przez nie acetaldehydu u osób przyjmujących inhibitor pompy protonowej. Autorzy podkreślają, by uwzględniać ten fakt przy długotrwałej terapii inhibitorami pompy protonowej, mając na uwadze, że acetaldehyd jako lokalny kancerogen mógłby zwiększać potencjalne ryzyko dla rozwoju raka żołądka i wpustu [36].

Karcinogenem są również N-nitrozoaminy, które mogą powstawać w żołądku w wyniku kolejnych przemian azotanów i azotynów za pośrednictwem bakterii kolonizujących śluzówkę żołądka w warunkach jatrogennej hipochlorhydrii. Wyniki niezbyt licznych badań przeprowadzonych wcześniej na kilkunastoosobowych grupach ochotników były sprzeczne. Natomiast nowsze dane w oparciu o prospektywne badanie na 47 pacjentach z chorobą wrzodową, otrzymujących przez 4 tyg. 20 mg omeprazolu albo 800 mg cymetydyny, nie wykazują różnicy co do stężenia azotanów, azotynów ani nitrozoamin w żołądku, mimo zwiększonej liczby bakterii [34]. Obecnie należy więc przyjąć, że rola inhibitorów pompy protonowej w powstawaniu w żołądku N-nitrozoamin jest niejasna i rozważania o zwiększonym ryzyku raka wydają się mieć charakter spekulatywny [37].

Jako kolejny problem rozważane jest prawdopodobieństwo zwiększonego ryzyka infekcji jelitowych w warunkach hipochlorhydrii polekowej w odniesieniu do takich szczepów, jak *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* czy cholera. Dotychczas przeprowadzone obserwacje wskazują na raczej okazjonalny charakter tych infekcji lub nawet na brak związku z trwającym rok leczeniem inhibitorem pompy protonowej [37, 38].

Czy mogą wystąpić zaburzenia wchłaniania?

Liczne badania przeprowadzone w tym kierunku dotyczyły wchłaniania tłuszczów, soli mineralnych oraz witaminy B_{12}.

Kwaśne pH soku żołądkowego ułatwia uwalnianie minerałów z organicznych składowych pożywienia oraz ułatwia utrzymanie jonów metali w stanie roztworu. Badano wpływ hamowania sekrecji kwasu żołądkowego preparatami z grupy IPP i nie stwierdzono zaburzeń wchłaniania jelitowego wapnia i fosforu ani magnezu, a także cynku [39]. Dodatkowo oceniano stężenie żelaza i ferrytyny, monitorując je u 34 osób z chorobą wrzodową przez 6–48 mies. [40, 41]. Nie stwierdzono różnic, które można by przypisać przedłużonej terapii preparatami z grupy IPP. Istnieją natomiast obserwacje świadczące o zaburzeniach wchłaniania witaminy B_{12}, która jest dostarczana do organizmu z pożywieniem w postaci związanej z białkiem, z którego to połączenia uwalniana jest w kwaśnym środowisku soku żołądkowego. Liczne krótko- i długoterminowe próby kliniczne na zdrowych ochotnikach oraz u pacjentów cierpiących na choroby zależne od wydzielania kwasu, w tym z zespołem Zollingera-Ellisona były źródłem informacji, z których wynika, że supresja wydzielania kwasu solnego może prowadzić do obniżenia wchłaniania związanej z białkiem witaminy B_{12}, zwłaszcza po długiej terapii. Sytuacja taka wymaga monitorowania i ewentualnej suplementacji cyjankobalaminy u tych pacjentów [37, 42].

Przeprowadzono również – na razie niezbyt liczne, zbyt krótkie lub na zbyt małych grupach osób – badania nad wchłanianiem tłuszczów i protein w warunkach zwiększonego rozwoju bakterii w przewodzie pokarmowym pod wpływem supresji wydzielania kwasu solnego, spowodowanej inhibitorami pompy protonowej. Proces wchłaniania tłuszczów nie ulega zaburzeniu [43]. Doniesienia na temat roli trawienia żołądkowego białek przez pepsyny zależne od kwaśnego środowiska, wpływającego następnie na wchłanianie jelitowe oraz zaburzeń wchłaniania białek zależnych od namnożenia flory bakteryjnej są na razie sprzeczne [44, 45].

Problem interakcji lekowych przy stosowaniu IPP

Jednoczesne stosowanie kilku leków może stać się przyczyną wystąpienia polekowych efektów niepożądanych, znacznie rzadziej zaś korzystnego ich synergizmu. Choroby zależne od działania kwasu solnego, zwłaszcza u osób starszych, często współistnieją z innymi stanami chorobowymi ze strony układu oddechowego, układu krążenia, z chorobami reumatycznymi czy neurologicznymi. Dlatego należy tak dobierać leki antysekrecyjne, aby zminimalizować ryzyko interakcji. Pantoprazol jest pod tym względem lekiem bardzo bezpiecznym, gdyż wchodzi w minimalne interakcje z układem cytochromu P-450. Do chwili obecnej nie wykryto jego interakcji z innymi lekami [46, 47]. Co do innych przedstawicieli grupy inhibitorów pompy protonowej, istnieją dowiedzione interakcje w szczególności z lekami przeciwdrgawkowymi i przeciwkrzepliwymi. Nadal trwają usilne badania farmakologiczne w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, et al. Substituted benzoimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H^+-K^+) -ATPase. Nature 1981; 290: 159-61.
2. Seensalu R, Iwarzon M, Janczewska I. Dose – response comparison of lansoprazole and omeprazole on 24 hour gastric acidity and plasma gastric in healthy volunteers. Gastroenterology 1995; 108: A215.
3. Lanzon-Miller S, Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastric concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1: 239-51.
4. Konturek SJ. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. PZWL, Warszawa, 2001: 183.
5. Bishop A, Romanska H, Polak J, et al. Effect of long-term maintenance with pantoprazole on serum gastrin and histology paraments in severe acid – peptic disease. Gastroenterology 1998; 114 (suppl. 4): A75.
6. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. Digestion 1986, 35 (suppl): 42-55.
7. Mattsson H, Havu N, Brautigam J, et al. Partial gastric corporectomy results in hypergastrinemia and development of gastric enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat. Gastroenterology 1991; 100: 311-9.
8. Carney JA, Go VL, Fairbanks VF, et al. The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumours and nonantral gastric atrophy. Ann Intern Med 1983; 99: 761-6.
9. Delle Fave G, Helander H, Holt S. Acid suppression and gastric mucosal cell biology. Dig Dis Sci 1995; 40 (Feb. suppl.): 121S-131S.
10. Solcia E, Fiocca R, Villani L, et al. Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin- like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesic. Am J Surg Pathol 1995; 19 (suppl. 1): S1-7.
11. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 1993; 104: 994-1006.

12. Solcia E, Capella C, Fiocca R, et al. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. Am J Surg Pathol 1990; 14: 503-13.
13. Solcia E, Villani L, Luinetti O, et al. Proton pump inhibitors, enterochromaffin-like-cell growth and Helicobacter pylori gastritis. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7 (suppl. 1): 25-8.
14. Solcia E, Rindi G, Fiocca R. Endocrine proliferations and carcinoids in hypergastrinemia. In: Gastrin. Walsh JH (ed.). Raven Press, New York, 1993: 361-71.
15. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. Ann Intern Med 1994; 121: 161-7.
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkemberg-Knol EC. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996; 334: 1018-22.
17. Lechago J, Correa P. Prolonged achlorhydria and gastric neoplasia: Is there a causal relationship? Gastroenterology 1993; 104: 1554-7.
18. Ruddell WS, Bone ES, Hill MJ, et al. Gastic – juice nitrite. A risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? Lancet 1976; 2: 1037-9.
19. Svendsen JH, Dahl C, Svendsen LB, et al. Gastric cancer risk in achlorhydric patients: a long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 16-20.
20. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ III, et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population – based study in Rochester – Minnesota. Mayo Clin Proc 1985; 60: 444-8.
21. Freston JW. Clinical significance of hypergastrinemia: relevance to gastric monitoring during omeprazole therapy. Digestion 1992; 51 (suppl. 1): 102-14.
22. Morris DL, Watson SA, Durrant LG, et al. Hormonal control of gastric and colorectal cancer in man. Gut 1989; 30: 425-9.
23. Smith JP, Solomon TE. Effects of gastric, proglumide and somatostatin on growth of human colon cancer. Gastroenterology 1988; 95: 1541-8.
24. Seitz JF, Giovannini M, Gouvernet J, et al. Elevated serum gastric levels in patients with colorectal neoplasia. J Clin Gastroenterol 1991; 13: 541-5.
25. Negre F. Progastrin induces autocrin/intracrine proliferative effects on pancreatic rat tumoral cells. Gastroenterology 1994; 106: A309.
26. Wong K, Beardshall K, Waters CM, et al. Postprandial hypergastrinemia in patients with colorectal cancer. Gut 1991; 32: 1352-4.
27. Frucht H, Gazdar AF, Pask JA, et al. Characterisation of functional receptors for gastrointestinal hormones on human colon cancer cells. Cancer Res 1992; 52: 1114-22.
28. Watson SA, Clifford T, Sykes RE, et al. Gastrin sensitivity of primary human colorectal cancer: the effect of gastrin receptor antagonism. Eur J Cancer 1995; 31A, 12: 2086-92.
29. Thornburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. Gastroenterology 1998; 115, 2: 275-80.
30. Sobhami J, Lehy T, Laurent-Puing P, et al. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for mitogenic effect on the colonic mucosa. Gastroenterology 1993; 105: 22-30.
31. Talley NJ, Chute CG, Larson DE, et al. Risk for colorectal adenocarcinoma in pernicious anemia. A population-based cohort study. Ann Intern Med 1989; 111: 738-42.
32. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anemia. Br J Cancer 1989; 59: 810-3.
33. Verdu E, Viani F, Armstrong D. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites and N-nitroso compounds. Gut 1944; 35: 455-60.
34. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. Gut 1996; 39: 54-9.
35. Hill MJ. The normal gut flora: Flora of the stomach. In: Role of Gut Bacteria in Human Toxicology and Pharmacology. Hill MJ (eds). Basingstoke: Burgess Science Press. 1995: 5-7.
36. Vakervainen S, Tillonen J, Salaspuro M, et al. Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyd from ethanol. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1511-8.
37. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long – term acid supression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 651-68.
38. Garcia Rodriquez LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid suppressing drugs and bacteria gastroenteritis. How much of a risk? Epidemiol 1997; 8: 571-4.
39. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Woytko D. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absprption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. J Am Coll Nutr 1995; 14: 364-8.
40. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. J Clin Gastroenterol 1992; 14: 288-92.
41. Stewart CA, Termanini VE, Sutlif E, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory Therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 83-98.
42. Sagar M, Janczewska I, Ljundgahl A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 453-8.
43. Saltzman JR, Kowelley KV, Pedrosa MC. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. Gastroenterology 1994; 106: 615-23.
44. Pereira SO, Gainsbouough N, Dowling RH. Drug – induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 99-104.
45. Evenepoel P, Claus D, Geypens B, et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1011-9.
46. Reill L, Erhardt F, Fischer R, et al. Intragastric pH and serum gastrin after one week treatment with pantoprazole, ranitidine or placebo in man. Gastroenterology 1993; 104 (suppl.): A177.
47. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 425-32.

dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Akademii Medycznej w Lublinie
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Słomka