

*Paweł Paśko<sup>1,2</sup>, Anna Woltosz<sup>1</sup>, Małgorzata Zwolińska-Wcisło<sup>3</sup>, Zofia Zachwieja<sup>1</sup>*

## WPLYW INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ NA GOSPODARKĘ WAPNIEM I ŻELAZEM

<sup>1</sup> Zakład Bromatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik: Kierownik: dr hab. *P. Zagrodzki*

<sup>2</sup> Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja  
Frycza – Modrzewskiego

<sup>3</sup> Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Kierownik :prof. dr hab. *T. Mach*

*Inhibitory pompy protonowej (IPP) są popularnymi lekami, szeroko stosowanymi w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego m.in. refluksu żołądkowo-przełykowego oraz wrzodów żołądka i dwunastnicy. W pracy omówiono wpływ IPP na wystąpienie niedoborów żelaza oraz wapnia u tych pacjentów.*

Hasła kluczowe: inhibitory pompy protonowej, wapń, żelazo.

Key words: proton pump inhibitors, calcium, iron.

Inhibitory pompy protonowej (IPP) są popularnymi lekami, szeroko stosowanymi w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Działają one hamująco na pompę protonową, znajdującą się w komórkach okładzinowych żołądka, powodując w efekcie zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Znajdują one zastosowanie przede wszystkim w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD) oraz w profilaktyce i leczeniu wrzodów żołądka oraz dwunastnicy. W ostatnim czasie prowadzona jest dyskusja dotycząca wywoływania przez inhibitory pompy protonowej niedoborów żelaza oraz wapnia u pacjentów. Wyniki badań prowadzonych w celu zweryfikowania tej hipotezy są jednakże sprzeczne, a mechanizm tego przypuszczalnego działania niepożądanego również pozostaje nadal niejasny (1, 2).

### INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ A GOSPODARKA WAPNIEM

Zaburzenia wchłaniania wapnia i powikłania wynikające z tego procesu mogą być spowodowane indukowanym przez hipochlorhydrię zmniejszeniem wchłaniania wapnia w jelitach i/lub bezpośrednim efektem wywieranym przez te leki na pompy  $H^+$ -  $K^+$  w osteoklastach (3). W wyniku zaburzeń, związanych z niedostatecznym wydzielaniem kwasu solnego, pH soku żołądkowego wzrasta i może osiągnąć wartość zbliżoną nawet do 6. W takich warunkach dostarczane wraz z pokarmem sole wapnia

(np. węglan wapnia) są trudniej rozpuszczalne niż w środowisku o prawidłowym pH soku żołądkowego (pH 1.3-2.5 na czczo). W konsekwencji dochodzi do ograniczenia wchłaniania tego pierwiastka w jelicie cienkim, w którym wchłaniane są te składniki, które występują w postaci jonów (w formie zdysocjowanej). Dodatkowo około 40% spożywanego wapnia jest związane z białkami (dodatnio naładowany jon wapnia skompleksowany jest z ujemnie naładowanym jonem aminokwasu). Kwaśnie środowisko żołądka sprzyja protonacji anionu aminokwasu i uwalnianiu kationu wapnia. Ponadto, w środowisku zasadowym znacząco silniej niż w środowisku kwasowym wapń związany jest z błonnikiem pokarmowym, a przez to trudniej go uwolnić z takiego połączenia. Wszystkie te czynniki przemawiają za pozytywnym wpływem kwasu solnego na wchłanianie wapnia oraz zaburzenia tego procesu przez IPP (4).

W celu potwierdzenia występowania takiego efektu zostały przeprowadzone badania, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne (tabela I). Badania kohortowe, prowadzone w Wielkiej Brytanii, wykazały w grupie osób powyżej 50 roku życia, że długotrwała terapia IPP, powyżej jednego roku, jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamania kości biodrowej (5). Odmienne wyniki przedstawili *Vestergaard* i wsp. (6) analizujący populację Duńczyków, którzy sugerują, że wpływ IPP na wzrost ryzyka złamań jest niewielki i znaczenie kliniczne tego efektu jest ograniczone.

*O'Connell* i wsp. wykazali, że jednotygodniowe przyjmowanie omeprazolu w dawce 20 mg/dobę znacząco zmniejszyło wchłanianie wapnia podawanego na czczo. Badanie obejmowało 18 kobiet; średnia wieku wynosiła  $76 \pm 7$  lat (65-89), waga  $61 \pm 7$  kg. Wchłanianie wapnia było zmniejszone z 9,1% (grupa placebo) do 3,5% (grupa badana) (7). Odmienne wyniki zaprezentowali *Serfaty-Lacrosniere* i wsp., przy czym przeprowadzone przez nich badanie ( $n=13$ ) obejmowało ocenę wpływu omeprazolu na wchłanianie wapnia przyjmowanego w trakcie posiłku. Wykazali oni, że hipochlorhydria związana z przyjmowaniem inhibitora pompy protonowej nie powoduje zmian we wchłanianiu wapnia (8). Badania *Sharara* i wsp. również nie wykazały żadnego efektu działania inhibitorów pompy protonowej na gospodarkę wapnia i metabolizm kości. W tym badaniu brało udział 58 mężczyzn w wieku 18-50 lat cierpiących na zgagę. Pacjenci otrzymywali trzy różne leki z grupy IPP: esomeprazol w dawce 40 mg/dobę ( $n=11$ ); rabeprazol w dawce 20 mg/dobę ( $n=9$ ); oraz lanzoprazol w dawce 30 mg/dobę ( $n=9$ ) codziennie 30 min przed śniadaniem przez 3 miesiące. Grupie kontrolnej nie podawano ani inhibitora pompy protonowej ani placebo. Poza wzrostem wartości BMI nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w przypadku żadnego z oznaczanych parametrów: kreatyniny, albuminy, stężenia fosforanów, stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego, parathormonu, 25-OH-witaminy D oraz osteokalcyny (1).

Na podstawie powyższych badań, jak również badania *Wright* i wsp. (9) oraz *Yetkin* i wsp. (10) nie można jednoznacznie stwierdzić jaki jest wpływ IPP na gospodarkę wapniową, jednak należy mieć na uwadze komunikat opublikowany w maju 2010 roku przez Food and Drug Administration (FDA), ostrzegający przed możliwością pojawienia się omówionej powyżej interakcji (1, 2). FDA sugeruje, aby informacja, że zwiększone jest ryzyko złamań biodra czy nadgarstka, w trakcie długotrwałej terapii IPP, znalazła się w ulotkach tej grupy leków (2). Dodatkowo słusznym wydaje

się być zachowanie wzmożonej czujności i monitorowanie pacjentów stosujących IPP przewlekłe, w dużych dawkach, szczególnie w przypadku, gdy pojawiają się u nich dodatkowe czynniki ryzyka, predysponujące do zaburzeń homeostazy wapnia czy metabolizmu kości.

Tab e l a I. Wpływ inhibitorów pompy protonowej na gospodarkę wapniową.

Tab l e I. Influence of proton pump inhibitors on calcium homeostasis.

Autorzy badania	Liczba i charakterystyka badanych pacjentów	Opis badania	Efekt/Wniosek
Sharara i wsp. 2013 (3)	W badaniu brało udział 58 mężczyzn w wieku 18–50 lat cierpiących na zgagę.	Pacjenci otrzymywali trzy różne leki z grupy IPP: esomeprazol w dawce 40 mg/dobę (n=11); rabeprazol w dawce 20 mg/dobę (n=9); oraz lanzoprazol w dawce 30 mg/dobę (n=9) codziennie 30 min przed śniadaniem przez 3 miesiące. Grupie kontrolnej nie podawano ani inhibitora pompy protonowej ani placebo.	Nie wykazano żadnego efektu IPP na metabolizm wapnia i kości.
Yetkin i wsp. 2013 (10)	Badanie typu <i>case study</i> – 73 letnia kobieta przyjęta na SOR – nieprzytomna, drgawki toniczno – kloniczne.	Pacjentka zażywała omeprazol od 7 lat z powodu choroby wrzodowej oraz lizynopril i hydrochlorotiazyd od 5 lat z powodu nadciśnienia.	Stężenie wapnia w osoczu 6,2 mg/dl – norma 8,8 – 10,2 mg/dl. Podano jony wapnia dożylnie i odstawiono IPP na jeden miesiąc. Po okresie miesiąca nastąpiła normalizacja poziomu wapnia.
Wright i wsp. 2010 (9)	12 zdrowych ochotników	Badanie wpływu esomeprazolu (20 mg) na wchłanianie wapnia – czas trwania terapii – 3 dni.	Nie stwierdzono żadnych zmian we wchłanianiu wapnia, jak również nie zaobserwowano zmian w stężeniu wapnia w moczu.
O’Connell i wsp. 2005 (7)	Badanie obejmowało 18 kobiet, średnia wieku wynosiła 76 ± 7 lat.	Jednotygodniowe przyjmowanie omeprazolu w dawce 20 mg/dobę.	Wykazano znacząco zmniejszenie wchłaniania wapnia podawanego na czczo.
Serfaty-Lacrosniere i wsp. 1995 (8)	Badanie obejmowało 13 dorosłych; 8 osób otrzymywało IPP a 5 stanowiło grupę kontrolną.	Ocena wpływu omeprazolu na wchłanianie wapnia przyjmowanego w trakcie posiłku.	Wykazano, że hipochlorhydria związana z przyjmowaniem IPP nie powoduje zmian we wchłanianiu wapnia.

## INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ A GOSPODARKA ŻELAZEM

Inhibitory pompy protonowej hamują wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe, co prowadzi do zwiększenia pH w żołądku. W związku z tym mechanizmem działania, leki te mogą mieć wpływ na zaburzenie absorpcji jelitowej żelaza niehemowego. Kwas solny ułatwia bowiem dysocjację soli żelaza pochodzących

z pożywienia, a także uczestniczy w redukcji jonu  $Fe^{3+}$  do lepiej wchłanialnego jonu  $Fe^{2+}$  (11).

U pacjentów z hipochlorhydrią spowodowaną np. atroficznym zapaleniem żołądka, wagotomią czy częściową resekcją żołądka, stwierdzono możliwość wystąpienia anemii z niedoboru żelaza (12). Wyniki badań przeprowadzonych przez *Golubov'a* i wsp. na modelu szczurzym wskazują, że terapia omeprazolem w przypadku istniejącego niedoboru żelaza może prowadzić do zmniejszenia wchłaniania tego składnika. Jego absorpcja jelitowa nie zostaje natomiast zaburzona w przypadku braku pierwotnych niedoborów żelaza (13). Autorzy tych badań zwracają uwagę na fakt, że leki z grupy IPP są często przepisywane pacjentom cierpiącym na schorzenia, którym towarzyszą krwawienia z przewodu pokarmowego. Krwawienia te mogą przyczyniać się do powstawania niedoborów żelaza i predysponować do wystąpienia zaburzeń wchłaniania tego składnika podczas leczenia IPP (13).

Spostrzeżenia te znalazły potwierdzenie w przypadkach klinicznych opisanych przez *Sharmę* i wsp. (12). Pacjentka (51 lat) z anemią z niedoboru żelaza spowodowaną krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego przyjmowała omeprazol (20 mg/dobę) i żelazo (siarczan (VI) żelaza (II) 3 razy dziennie po 325 mg). Po 6 miesiącach suplementacji żelazem nie udało się zlikwidować niedokrwistości. Poprawa nastąpiła natomiast po 2 miesiącach od zaprzestania leczenia omeprazolem. Charakterystyka drugiego przypadku (pacjentka 83 lata) była bardzo podobna; efekty leczenia anemii uzyskano po zaprzestaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Z kolei *Stewart* i wsp. (14) przeprowadzili badania kliniczne obejmujące grupę 109 pacjentów cierpiących na zespół Zollingera-Ellisona, który charakteryzuje się zwiększonym wydzielaniem gastryny, a w efekcie nadprodukcją soku żołądkowego, prowadzącą do owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym schorzeniem pacjenci poddani byli długoterminowemu (6 lat) leczeniu inhibitorami pompy protonowej (omeprazol lub lanzoprazol). We wstępnym badaniu nie stwierdzono u nich występowania niedoborów żelaza. Wykazano, że dla wszystkich pacjentów przyjmowanie omeprazolu nie miało istotnego wpływu na osoczowe stężenie ferrytyny. Nie zaobserwowano również korelacji między długością czasu leczenia inhibitorem pompy protonowej, a dalszym zmniejszeniem osoczowego stężenia ferrytyny. Zmniejszenie tych wartości osiągnęło istotność statystyczną jedynie w przypadku pacjentów przyjmujących omeprazol krócej niż 5 lat. Obecność lub brak leczenia omeprazolem oraz czas trwania terapii tym lekiem nie spowodowało istotnych statystycznie zmian w osoczowych stężeniach żelaza, transferyny i ferrytyny. Niedobór żelaza stwierdzono u 10% pacjentów nieleczonych omeprazolem; 13%, u których w jakikolwiek sposób zastosowano omeprazol, 12% leczonych omeprazolem przez 5 lat lub krócej oraz u 15% przyjmujących ten lek dłużej, niż przez 5 lat. Różnica pomiędzy tymi wartościami nie była jednak statystycznie istotna (14).

Podsumowując, przewlekła, długoterminowa terapia inhibitorami pompy protonowej pacjentów niewykazujących pierwotnie niedoborów żelaza, nie powoduje zmniejszenia puli magazynów żelaza w organizmie oraz nie ma wpływu na powstawanie niedoborów tego składnika. Wobec tego, monitorowanie parametrów żelaza w takich przypadkach wydaje się być niekonieczne.

Podobne stanowisko przedstawiają *Attwood* i wsp. (15) na podstawie analizy dwóch randomizowanych badań klinicznych SOPRAN i LOTUS. Badanie SOPRAN (Safety of Omeprazole in Peptic Reflux Esophagitis: A Nordic Open Study) prowadzone było w latach 1991-2005 w czterech krajach Europy Północnej (Dania, Finlandia, Norwegia, Szwecja) wśród pacjentów ze zdiagnozowanym przewlekłym GERD, otrzymujących omeprazol w dawce 20 lub 40 mg lub poddanych zabiegowi chirurgicznemu. Badanie LOTUS (Long-Term Usage of Esomeprazole vs. Surgery for Treatment of Chronic GERD) prowadzone było w latach 2001-2009 w jedenastu krajach europejskich (Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Austria, Islandia, Włochy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania, Holandia) również wśród pacjentów z przewlekłym GERD. Pacjenci otrzymywali esomeprazol lub zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu.

Stosunkowo niedawno przeprowadzone zostały badania (16) w grupie pacjentów cierpiących na dziedziczną hemochromatozę (choroba metaboliczna charakteryzująca się nadmiernym wchłanianiem żelaza z pożywienia oraz tworzeniem jego złogów w narządach). Wykazano, że podanie inhibitorów pompy protonowej może hamować wchłanianie z pożywienia żelaza niehemowego oraz zmniejszać jego gromadzenie w magazynach tkankowych. Badacze sugerują, że leki te mogą być bardzo przydatnym elementem wspomagającym standardowo stosowaną w takich przypadkach terapię (16).

U osób z istniejącymi niedoborami żelaza (spowodowanymi np. krwawieniami z przewodu pokarmowego) istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń wchłaniania żelaza niehemowego spowodowane terapią inhibitorem pompy protonowej. Hipoteza ta znajduje potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, a także w zgłaszanych przypadkach klinicznych. Mimo, że incydenty takie wydają się być stosunkowo rzadkie, na co wskazują wyniki badań LOTUS oraz SOPRAN, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takiej interakcji, szczególnie w sytuacji braku odpowiedzi pacjenta leczonego lekiem z grupy IPP na suplementację żelazem.

## WNIOSKI

Z racji powszechnego użycia inhibitorów pompy protonowej, związanego dodatkowo z pojawieniem się tych preparatów jako leków OTC, ryzyko zaburzeń w gospodarce wapniem i żelazem w organizmie powinno być brane pod uwagę przez lekarzy.

P. Paśko, A. Wołtosz, M. Zwolińska-Wcisło, Z. Zachwieja

### INFLUENCE OF PROTON PUMP INHIBITORS ON CALCIUM AND IRON HOMEOSTASIS

#### Summary

The high efficacy of proton pump inhibitors in treating acid-related upper gastrointestinal disease has led to their widespread use. In spite of their excellent safety, the relative risk of different proton pump inhibitors has been widely publicized over the last years, with emphasis on drug-drug interactions. Long term use of these drugs may also have an influence on the bioavailability of calcium and iron.

The knowledge about the possible adverse impacts of proton pump inhibitors on essential elements in homeostasis is important, especially because these medicines are now available without prescription and can be taken by patients in long term therapy without any medical control.

#### PIŚMIENNICTWO

1. *Ali T., Roberts D., Tierney W:* Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am. J. Med.*, 2009; 122(10): 896-903.-
2. *Ito T., Jensen R:* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2010; 12(6): 448-457.-
3. *Sharara A., El-Halabi M., Ghaith O., Habib R., Mansour N., Malli A., El Hajj-Fuleihan G:* 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.-
4. *Fournier M., Targownik L., Leslie W:* Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas*, 2009; 64(1): 9-13.-
5. *Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D:* Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, 2006; 296(24): 2947-2953.-
6. *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.-
7. *O'Connell M., Madden D., Murray A., Heaney R., Kerzner L:* Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am. J. Med.*, 2005; 118(7): 778-781.-
8. *Serfaty-Lacrosniere C., Wood R., Voytko D., Saltzman J., Pedrosa M., Sepe T., Russell R:* Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1995; 14(4): 364-368.-
9. *Wright M., Sullivan R., Gaffney, Stomberg E., Caseria D., O'Brien K., Proctor D., Simpson C.A., Kerstetter J.E., Insogna K:* Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2010; 25(10): 2205-2211.-
10. *Yetkin D, Melek K., Mehtap T:* Hypocalcemia and hypomagnesemia due to long term omeprazole treatment. *Acta Endocrinol. Buch.*, 2014; 10(4): 699-703.-
11. *McCull K:* Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am. J. Gastroenterology*, 2009; 104: 5-9.-
12. *Sharma V., Brannon M., Carlross E:* Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med. J.*, 2004; 97(9): 887-889.-
13. *Golubov J., Flanagan P., Adams P:* Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36(4): 405-408.-
14. *Stewart C., Termanini B., Sutliff V., Serrano J., Yu F., Gibril F., Jensen R:* Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment. Pharmacol. Therap.*, 1998; 12(1): 83-98.-
15. *Attwood S., Ell C., Galmiche J., Fiocca R., Hatlebakk J., Hasselgren B., G. Långström, Jahreskog M., Eklund S., Lind T., Lundell L:* Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2015; 41(11): 1162-1174.-
16. *Hutchinson C., Geissler C., Powell J., Bomford A:* Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*, 2007; 56(9): 1291-1295.-

Adres: 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9