

Dostępne online [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pepo](http://www.elsevier.com/locate/pepo)

Praca poglądowa/Review

# Inhibitory pompy protonowej a mikrobiom przewodu pokarmowego

## Proton pump inhibitors and gut microbiome

Ewa Łoś-Rycharska\*, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 04.11.2016

Zaakceptowano: 19.12.2016

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- choroba refluksowa przełyku
- wydzielanie kwasu solnego
- zespół Zollingera i Ellisona

Keywords:

- Gastroesophageal reflux disease
- Acid secretion
- Zollinger-Ellison syndrome

## ABSTRACT

Proton pump inhibitors are among the most widely used drugs. Until now they are considered as safe, but they also have side effects. Among them is the interference in the intestinal microbiome, which may result in gastrointestinal infections, including severe ones.

© 2017 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Inhibitory pompy protonowej (IPP), leki silnie hamujące wydzielanie kwasu solnego, są jednymi z najczęściej stosowanych farmaceutyków. Udowodnione zostały korzyści z ich zastosowania w takich chorobach, jak zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, choroba wrzodowa, choroba refluksowa przełyku czy zespół Zollingera i Ellisona, w których patogeniezie istotną rolę odgrywa nadmierne wydzielanie kwasu solnego. Obecnie obserwuje się wzrastającą częstość podaży IPP. Stosowane są już u niemowląt

i najmłodszych dzieci, a także w wielu sytuacjach klinicznych, w których korzyści z ich podania nie są w pełni udowodnione. Powszechnie stosowane dawki i czas leczenia IPP często odbiegają od zaleceń i wytycznych opartych na aktualnej wiedzy, czemu sprzyja m.in. dostępność IPP bez recepty [1–5].

Przez wiele lat IPP uważane były za leki bezpieczne [1, 5]. Jednak w ostatnim czasie podkreśla się, że zwłaszcza długotrwałe, niekontrolowane stosowanie IPP może powodować

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-096 Bydgoszcz, Polska. Tel.: +48 52 5854850; fax: +48 52 5854086.

Adres email: [klped@cm.umk.pl](mailto:klped@cm.umk.pl) (E. Łoś-Rycharska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2016.12.011>

0031-3939/© 2017 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

efekty niepożądane. Wśród wymienianych są: osteoporoza oraz zwiększone ryzyko złamań, niedobór magnezu, witaminy B12, infekcje układu oddechowego, w tym zapalenia płuc, dysbioza, enteropatia związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz infekcje przewodu pokarmowego, w tym *Clostridium difficile* [1–12].

Badania ostatnich lat wykazały, że bytujące w organizmie człowieka mikroorganizmy oddziałują na jego zdrowie. Pierwszym i największym obszarem badań był przewód pokarmowy człowieka [13]. Mikrobiom przewodu pokarmowego stanowi bardzo liczną grupę mikroorganizmów, liczących do 1500 gatunków, m.in. bakterii [14–16]. Różnice w środowisku poszczególnych części przewodu pokarmowego wpływają na odcinkowe zróżnicowanie składu mikrobiomu [15], m.in. w odcinku górnym dominują drobnoustroje tlenowe, a w dolnym, gdzie istnieje największe bogactwo mikroorganizmów, przeważają bakterie beztlenowe [14]. W badaniach obecnie wykorzystuje się analizy genu 16S rRNA mikroorganizmów, który zawiera silnie konserwowane sekwencje, utrwalane w toku ewolucji, dzięki czemu służy do klasyfikacji mikroorganizmów [13, 14]. Mikrobiom przewodu pokarmowego został sklasyfikowany na 4 dominujące typy: *Firmicutes* (ponad 60%), *Bacteroides* (ponad 20%), *Actinobacteria* i *Proteobacteria*, udział innych jest niewielki i zmienny [13, 14].

Mikrobiom jelit ma liczne funkcje. Stanowi naturalną ochronę przed zasiedlaniem organizmu przez bakterie chorobotwórcze, poprzez współzawodnictwo oraz wytwarzanie substancji o działaniu bakterioobójczym i bakteriostatycznym, a także poprzez wpływ na modyfikację środowiska jelitowego w sposób niekorzystny dla patogenów [13, 15–17]. Uczestniczy w rozkładzie toksyn, mutagenów i kancerogenów [13, 14]. Bierze udział w syntezie witamin (K, B12, kwasu foliowego, B1, B6), metabolizmie leków oraz wchłanianiu elektrolitów i soli mineralnych [13–15, 17]. Ma znaczenie troficzne, stymulując dojrzewanie i wymianę enterocytów, wpływając na liczbę i długość kosmków jelitowych, stymulując syntezę mucyn [14, 15]. Wpływa na syntezę i recyrkulację kwasów żółciowych [13, 14, 17]. Mikroorganizmy wspomagają biotransformacje związków chemicznych, do których przeprowadzenia organizm człowieka nie jest przystosowany [13]. Poprzez fermentację wytwarzają też krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – SCFAs (*short chain fatty acids*), m.in. octan, propionian i maślan, które obok dostarczania energii dla kolonocytów pełnią także inne, złożone funkcje w zakresie aktywności motorycznej i wydzielniczej przewodu pokarmowego, w zakresie regulacji szlaków metabolicznych czy w zakresie wpływu na miejscowe i ogólnoustrojowe procesy immunologiczne [13–15, 17].

Niepożądany wpływ stosowania IPP wykazano w wielu badaniach [1–12]. Dysbioza jelit powstała wskutek stosowania IPP porównywana jest do zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) [18].

Jackson i wsp. [1] przeprowadzili analizę wpływu stosowania IPP na mikrobiom przewodu pokarmowego, na podstawie analizy próbek stolca. Stwierdzili mniejsze bogactwo w zakresie ogólnej ilości gatunków u osób stosujących IPP. Wykazali jednak zwiększenie różnorodności komensali typowych dla jamy ustnej oraz górnego odcinka przewodu pokarmowego, szczególnie zwiększona była liczebność

gatunków *Streptococcaceae*. Uważają, że obserwowane zmiany mogą wynikać z niskiej bariery pH pomiędzy górnym i dolnym odcinkiem przewodu pokarmowego wskutek stosowania IPP. Tym samym nadużywanie tych leków uważają za potencjalne ryzyko rozwoju powikłań związanych z ingerencją w prawidłowy mikrobiom jelitowy.

Imhann i wsp. [2] również analizowali wpływ stosowania IPP na mikrobiom przewodu pokarmowego. Badaniem objęto 1815 pacjentów, w tym 211 stosujących IPP w momencie badania. W grupie osób otrzymujących inhibitory pompy protonowej stwierdzono znacznie zmniejszoną bioróżnorodność mikrobiomu, a różnica sięgała 20%. Nadreprezentowane były różnorodne bakterie jamy ustnej, w tym rodzaj *Rothia*. Ponadto stwierdzono większą ilość rodzajów *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* i potencjalnie patogenych *Escherichia coli*. Postawiono wniosek, że zaburzenia mikrobiomu jelitowego wskutek stosowania PPI w skali populacji mogą mieć nawet poważniejsze konsekwencje niż antybiotykoterapia.

Oh i wsp. [19] analizowali wpływ połączenia stosowania antybiotyków z IPP w czasie terapii eradykacyjnej na zaburzenie składu mikrobiomu jelit. Stwierdzili, że po leczeniu u pacjentów dochodzi do zmniejszenia liczebności bakterii typu *Firmicutes*, natomiast zaobserwowano wzrost ilości *Proteobacteria*. Porównanie pacjentów, którzy w czasie terapii eradykacyjnej otrzymywali probiotyk, z pacjentami, którzy takiej suplementacji nie otrzymywali, wykazało, że probiotykoterapią zmniejsza stopień zmian mikrobiomu jelitowego, choć im całkowicie nie zapobiega.

Bajaj i wsp. [20] przeprowadzili analizę zmian składu mikrobiomu jelit u 15 pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do 15 osób zdrowych po 14-dniowej terapii omeprazolem. Stwierdzono istotne zmiany w zakresie mikrobiomu w obu grupach po podaży omeprazolu. Liczebność gatunków *Streptococcaceae*, obecnych fizjologicznie w ślinie, znacznie wzrosła, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby.

Wobec wpływu stosowania IPP na mikrobiom jelit podjęto analizy potencjalnego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wskutek takiej terapii. Merli i wsp. [7] analizowali wpływ różnych leków stosowanych przewlekłe u pacjentów z marskością wątroby (w tym IPP, niewchłanianych disacharydów, betablokerów, antybiotyków) na mikrobiom. Na podstawie analizy 400 pacjentów wykazali, że zaburzenia składu mikrobiomu jelitowego, m.in. wskutek terapii IPP, mogą przyczynić się nawet do infekcji o ciężkim przebiegu, również na skutek zaburzonej bariery jelitowej i translokacji bakteryjnej.

W wielu badaniach, obejmujących pacjentów z całego świata, potwierdzono, że charakter zaburzeń mikrobiomu jelitowego wskutek terapii IPP może skutkować ryzykiem zakażeń przewodu pokarmowego, np. *Salmonella* [12], ale przede wszystkim *Clostridium difficile* [6, 8].

Freedberg i wsp. [21] analizowali wpływ stosowania IPP na mikrobiom jelit u zdrowych ochotników. Dokonano analizy mikrobiomu dwukrotnie w odstępie 4 tygodni, a następnie stosowano przez 4 tygodnie IPP (omeprazol 40 mg na dobę) i ponownie analizowano mikrobiom. Dodatkowo u 6 ochotników podawano omeprazol przez kolejne 4 tygodnie i ponownie analizowano mikrobiom w stolcu.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8579642>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8579642>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)