

Inhibitory protonové pumpy u dětí

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou terapeutickou volbou u ezofagitidy a gastritidy. Recentní studie nepotvrzují benefit IPP u chronického kašle, kojeneckého refluxu, astmatu či funkčních gastrointestinálních obtíží. Jsou popisovány nežádoucí účinky vyplývající z omezení diverzity mikrobiomu a poškození imunitních funkcí a z toho plynoucích infekcí, fraktur a alergických onemocnění.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, IPP, děti.

Proton pump inhibitors by children

Proton pump inhibitors (PPI) remains important therapeutic option for esophagitis and gastritis. However recent studies demonstrate no benefit when prescribing PPIs for chronic cough, infantile reflux, asthma, or functional gastrointestinal disorders. Recent studies suggest adverse effects on microbiome diversity and immune function, resulting in increased rate of gastrointestinal infections, bone fractures and atopic disorders.

Key words: proton pump inhibitors, PPI, children.

Úvod

IPP patří mezi nejčastěji předepisované léky u dětí, přičemž v posledních desetiletích došlo k dramatickému nárůstu jejich užívání. Ačkoli jsou IPP jednoznačně účinné a jsou-li používány vhodně, jsou považovány za bezpečné léky, existuje stále více důkazů o jejich potenciálních nežádoucích účincích.

IPP představují skupinu léků, které velmi účinně inhibují produkci žaludeční kyseliny prostřednictvím nevratné vazby na pumpu ATPázy žaludeční parietální buňky H^+/K^+ („protonová pumpa“) a zahrnují omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol a dexlansoprazol (1).

Primární indikací pro jejich použití a jasným důkazem úspěchu byla léčba onemocnění souvisejících s potlačením žaludeční acidity. V posledních zhruba 20 letech však došlo k významnému nárůstu jejich využití, zejména u kojenců a to navzdory omezeným důkazům o jejich použití (2, 3, 4).

Indikace IPP (5, 6)

- Nemoc z gastroezofageálního refluxu (GERD)
- Peptický vřed a gastritida
- Hypersekreční stavy (Zollinger-Ellison syndrom)
- Infekce *Helicobacter pylori* (HP)
- Funkční dyspepsie (bolestivá) – nejsou přesvědčivé důkazy (7)
- Cystická fibróza – limitované důkazy (8)
- Eozinofilní ezofagitida (EoE) – IPP indukují klinickou remisi u 60 % EoE a histologickou remisi u 50 % EoE (9)

Dávkování (tabulka č. 1a, b)

Neexistují data na podporu podávání IPP kojencům s ublinkáváním, křikem a dráždivostí bez průkazu GERD (ezofagitidy). Impedanční/pH multikanálové studie prokazují, že IPP snižují aciditu v jícnu, ale počet refluxních epizod a procento času s refluxátem v proximálním jícnu zůstává nezměněno (20).

Nežádoucí účinky

Udává se, že 34 % dětí manifestuje po podání IPP bolesti hlavy, průjem, nauzeu nebo obstrukci (21). Je prokázáno zvýšené riziko infekcí dolních dýchacích cest, gastroenteritid a u nezralých nekrotizujících enterokolitid a nozokomiálních infekcí (22).

Dlouhodobá inhibice sekrece žaludeční kyseliny vede k hypergastrinemii a obavám z hyperplazie buněk podobných enterochromaffinu, tvorby karcinoidů, nedostatku vitamínu B_{12} , hypomagnezémie, osteoporózy, atrofické gastritidy a zvýšení infekcí (23).

Toxicita IPP při dlouhodobém užívání (22)

Tabulka č. 2. ukazuje toxicitu IPP při dlouhodobém užívání.

Závěr

Během posledních tří desetiletí se výrazně zvýšilo předepisování IPP. Jsou zde účinné léky u dětí, stejně jako u dospělých s gastro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Frühauf, CSc., fruhauf.pavel@vfn.cz
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN Praha
Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2022;23(5):359-360
Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2022

Tab. 1a. Dávkování IPP (1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

IPP	indikace	standardní dávka	maximální dávka
Omeprazol	GERD	1–4 mg/kg/den	40 mg/den
	HP	15–24 kg – 20 mg 2D 25–34 kg – 30 mg 2D > 35 kg – 40 mg 2D	15–24 kg – 40 mg/den 25–34 kg – 60 mg/den > 35 kg – 80 mg/den
	EoE	indukce: 0,5–1 mg/kg 2D	40 mg 2D dospělí
Esomeprazol	GERD	10 mg/den (< 20 kg) 20 mg/den (> 20 kg)	40 mg/den
	HP	0,8–1,3 mg/kg 2D 15–24 kg – 20 mg 2D 25–34 kg – 30 mg 2D > 35 kg – 40 mg 2D	15–24 kg – 40 mg/den 25–34 kg – 60 mg/den > 35 kg – 80 mg/den
	EoE	indukce: 0,5–1 mg/kg 2D udržovací dávka: 0,5–1 mg/kg 1D	Indukce: 1 mg/kg 2D maximum 40 mg 2D 8 týdnů
Lansoprazol	GERD	2 mg/kg/den kojenci	30 mg/den
	HP	0,6–1,2 mg/kg/den	30 mg/den
	EoE	15 mg 2D	30 mg/den
Pantoprazol	GERD	5–11 let 20 mg 1D > 12 let 20 mg 1D	40 mg/den
	HP	> 12 let 40 mg 1D	80 mg/den

2D – rozděleno do 2 dávek, 1D – 1× denně

Tab. 1b. Dávkování IPP (19)

váha (kg)	omeprazol p. o.	maximální dávka
< 2,5	0,7 mg/kg 1D	3 mg/kg/den, novorozenec: 2,8 mg/kg/den
2,5–7	5 mg 1D	3 mg/kg/den, max. 20 mg/den
7–15	10 mg 1D	20 mg/den
> 15	20 mg/den 1D	40 mg/den

LITERATURA

Tab. 2. Toxicita IPP při dlouhodobém užívání

potenciální mechanismy	evidence
chronická achlorhyrie	<ul style="list-style-type: none"> zvýšené riziko střevních infekcí <i>Clostridium difficile</i> a dalšími patogeny, studie naznačují souvislost mezi terapií IPP a zvýšeným rizikem komunitních pneumonií a respiračních infekcí (24, 25, 26, 28, 29) absorpce elektrolytů a živin: snížená absorpce kalcia, magnesia hypomagnezemie (u dospělých), železa, IPP mohou interferovat s absorpcí vitamínu B₁₂ vázaného na bílkoviny v potravě
hypergastrinémie	zvýšené riziko změn sliznic (parietální a enterochromaffinové buněčné hyperplazie), hypersekrece (rebound) kyseliny má nejistý klinický význam (30)
inhibice absorpce vápníku a funkce osteoklastů	studie u dospělých jsou protichůdné (riziko > 5 let užívání), u dětí nebylo zjištěno jednoznačně zvýšené riziko zlomenin (31), je však popsáno u mladých dospělých ve věku 18–29 let (32)
idiosynkratické reakce	IPP jsou příčinou akutní intersticiální nefritidy a chronického renálního poškození u dospělých
lékové interakce	některé lékové interakce (např. s diazepamem, warfarinem a fenytoinem) mají klinický význam (33, 34, 35), současné užívání některých IPP s klopidoogrem může zmírnit protidestičkový účinek klopidoogrelu také u dětí (36)
deprese a anxieta	podávání IPP bylo spojeno se zvýšeným rizikem deprese a úzkosti u dětí (37), podávání antibiotik s léky potlačujícími kyselinu chlorovodíkovou v prvních 2 letech života predikuje významný nárůst budoucích indikací psychotropních látek (38)
kognitivní funkce	pokles pozornosti a psychomotorické rychlosti při užívání 5–14 let, existují nekalitní důkazy na podporu asociace dlouhodobého užívání IPP a demence (39)
požitý protein nemusí být plně tráven v důsledku achlorhydrie vyvolané IPP → alergen, astma	potlačení sekrece kyseliny v žaludku může vést k rozvoji alergie, vč. potravinové (40, 41), užívání IPP vede k vyššímu výskytu astmatu u dětí, nejvýrazněji u kojenců a batolat (42)
IPP indukovaný kožní lupus	subakutní po týdnech či měsících, ustupuje po vysazení (43)
dlouhodobé podávání – nejasný mechanismus	mikroskopická kolitida (44), nespecifický střevní zánět (45)
mortalita	riziko je spojeno s délkou užívání (studie proběhla s kohortou bílých mužů v USA) (46)

1. Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, et al. Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):645–653.

2. Aznar-Lou I, Reilev M, Lødrup AB, et al. Use of proton pump inhibitors among Danish children: a 16-year register-based nationwide study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 124:704–710.

3. De Bruyne P, Christiaens T, Vander Stichele R, et al. Changes in prescription patterns of acid-suppressant medications by Belgian pediatricians: analysis of the national database [1997–2009]. *J Pediatr Gastroenterol*

Nutr. 2014;58:220–225.

4. Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:421–427.

5. Kierkus J, Oracz G, Korczowski B, et al. Comparative safety and efficacy of proton pump inhibitors in paediatric gastroesophageal reflux disease. *Drug Saf.* 2014;37:309–316.

6. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:433–441.

7. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorder-

ezofageální refluxní chorobou (GERD). IPP se také používají v kombinaci s antibiotiky pro eradikaci *Helicobacter pylori*. IPP však neprokázaly účinnost při léčbě refluxu jícnu u novorozenců a kojenců. Celkově je doporučeno, aby léčba IPP v této věkové skupině byla vyhrazena pro případy s prokázanou patologickou expozicí epizodám refluxu kyseliny a/nebo ezofagitidy. Předepisování IPP se v této populaci však dramaticky rozšířilo a to navzdory těmto jasným doporučením.

Mnemonotechnická pomůcka k zapamatování IPP a jejich ekvivalentů (omeprazol 20 mg) = PLOWER:

- Pantoprazol 4,5 mg
- Loseprazol 13,5 mg
- Omeprazol 20 mg
- Esomeprazol 32 mg
- Rabeprazol 36 mg

Mnemonotechnická pomůcka k zapamatování nežádoucích účinků IPP = KFC (kidney, fractures, *Clostridium difficile*).

rs: children and adolescents. *Gastroenterology.* 2016; S0016-5085(16)00181-5.

Další literatura u autora a na www.pediatrpropraxi.cz

8. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. CD003424 doi: 10.1002/14651858.cd003424.pub2.
9. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophi-