

Wojciech Marlicz¹, Igor Łoniewski²

¹Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

²International Pharmaceutical Consulting Sp. z o.o. Sp. k.

Enteropatia indukowana NLPZ i IPP — ważny i niedoceniany problem kliniczny

NSAIDs and PPI induced enteropathy — important and neglected clinical problem

STRESZCZENIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej przepisywanych leków w Polsce i na świecie. Zalicza się je do grupy leków powodujących groźne działania niepożądane. Na podstawie badań z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej wykazano, że nawet małe dawki NLPZ często wywołują nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim, które mogą być przyczyną powikłań, w tym utajonego krwawienia i trudnej do zdiagnozowania niedokrwistości. Inhibitory pompy protonowej (IPP) wywołują dysbiozę

i nasilają toksyczne działanie NLPZ w jelicie cienkim, a ich stosowanie jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia enteropatii. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący skali problemu, omówiono mechanizmy powstawania uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego oraz możliwości profilaktyki i leczenia tych powikłań. Przedstawiono także ciekawe przypadki kliniczne związane z tym zagadnieniem.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 24–33

Słowa kluczowe: NLPZ, inhibitory pompy protonowej, enteropatia, mikroflora, probiotyki

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most often prescribed group of drugs in Poland and worldwide. Their use is also associated with high number of significant side-effects. Capsule endoscopy studies reveal that even low dose NSAIDs are responsible for gut mucosal injury and numerous side-effects, for example difficult to diagnose occult bleeding and anemia. Proton pump inhibitors (PPI) exacerbate

NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. PPI use is an independent risk factor associated with enteropathy. In this review the authors discuss the epidemiology, mechanism of disease as well as prophylactic and therapeutic modalities. Interesting clinical cases are presented to illustrate this important problem.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 1, 24–33

Key words: NSAIDs, proton pump inhibitors, enteropathy, microbiota, probiotics

WSTĘP

Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest objawem alarmowym i wymaga wnikliwej diagnostyki. Enteropatia polekowa to ważna, często jednak niedoceniana lub nawet lekceważona przyczyna występowania anemii. Nowe obserwacje kliniczne wskazują,

że enteropatia indukowana niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami pompy protonowej (IPP) — obecnie najczęściej przepisywanymi lekami w praktyce lekarskiej — występuje często i może być przyczyną wielu powikłań. W pracy przedstawiono opisy dwóch przypadków pacjentów, które obrazują ten problem kliniczny.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Wojciech Marlicz
Klinika Gastroenterologii PUM
ul. Unii Lubelskiej 1
71–252 Szczecin
tel./faks: 91 425 32 11
e-mail: marlicz@hotmail.com

PIERWSZY PROBLEM KLINICZNY — PACJENT Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ O NIEJASNEJ ETIOLOGII

Pacjent nr 1

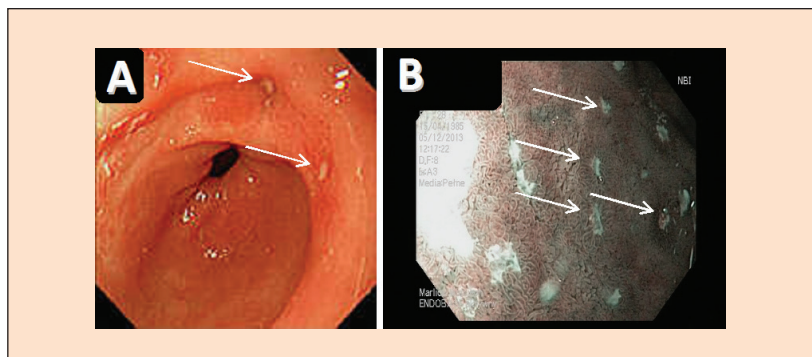
Pacjentka lat 43 z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmująca długotrwanie NLPZ, skarżąca się na przemijające bóle jamy brzusznej oraz mająca stwierdzoną w badaniach laboratoryjnych niedokrwistość mikrocytarną. W wykonanych badaniach obrazowych (badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz badanie gastroduodenoskopowe) bez istotnych odchyśleń od normy. Ze względu na wielokrotnie powtarzające się dodatnie wyniki testów na obecność krwi utajonej w kale, pacjentkę skierowano na kolonoskopię, która nie wykazała zmian patologicznych. Konsultacja ginekologiczna także nie wykazała odchyśleń. W trakcie diagnostyki wykluczono chorobę trzewną. W leczeniu zastosowano między innymi IPP, po których dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu. Pomimo leczenia preparatami żelaza, w badaniach kontrolnych nadal stwierdzono utrzymywanie się niedokrwistości, której przyczyna pozostaje nieznana.

Pacjent nr 2

Pacjent lat 58 z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca, po przebytych zawałach serca przed laty, przyjmujący długotrwanie małą dawkę (75 mg/d.) kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w celach kardioprotekcyjnych. W wywiadzie choroba wrzodowa żołądka oraz utrzymujące się, pomimo leczenia eradykacyjnego zakażenie *Helicobacter pylori*. Z tego powodu pacjent przyjmuje długotrwanie leki z grupy IPP. Wywiad rodzinny nieobciążony. Pacjent neguje objawy krwawienia z przewodu pokarmowego. Od pewnego czasu skarży się na zawroty głowy i osłabienie. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono umiarkowaną niedokrwistość mikrocytarną. Z tego powodu pacjenta skierowano na badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, które wypadły prawidłowo. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej bez istotnych odchyśleń. Test na obecność krwi utajonej w kale jest dodatni, a ponadto stwierdzono podwyższoną zawartość kalprotektyny w badaniach stolca.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Pacjentów skierowano na badania endoskopowe (kapsułka endoskopowa, enterosko-



Rycina 1. Dwa oblicza inhibitorów pompy protonowej (IPP). **A** — nadżerki i owrzodzenia błony śluzowej żołądka u pacjenta przyjmującego niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) bez IPP. IPP wskutek hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, skutecznie zapobiegają uszkodzeniom błony śluzowej w trakcie kuracji NLPZ w górnym odcinku przewodu pokarmowego; **B** — liczne nadżerki błony śluzowej w jelicie cienkim u pacjenta leczonego NLPZ + IPP. IPP, powodując dysbiozę, nasilają toksyczne działanie NLPZ w jelicie cienkim. Autor zdjęć: dr Wojciech Marlicz, Klinika Gastroenterologii PUM

pia) jelita cienkiego. Badania wykazały u obu chorych liczne nadżerki i drobne owrzodzenia błony śluzowej w jelicie cienkim, będące najprawdopodobniej przyczyną niedokrwistości (ryc. 1).

W związku z takim rozpoznaniem należy zadać pytanie: dlaczego u tych pacjentów wystąpiły takie powikłania?

Kuracja NLPZ i ASA prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej w jelicie cienkim

Niesteroidowe leki przeciwzapalne należą do najczęściej przepisywanych leków w Polsce i na świecie, dostępne są bez recepty oraz zaliczane do grupy leków najczęściej powodujących groźne działania niepożądane. Uważa się, że u ponad połowy pacjentów przyjmujących NLPZ występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Leki z grupy NLPZ są przyczyną zmian w obrębie całego przewodu pokarmowego, a do najczęstszych powikłań należy zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit. Mechanizm uszkodzenia błony śluzowej żołądka jest dobrze poznany i nie wymaga omówienia w tym opracowaniu. Ponadto rutynowo wykonywane badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego pozwalają na szybką identyfikację tych zmian. Istnieje też skuteczna profilaktyka tych uszkodzeń, polegająca na zahamowaniu wydzielania kwasu solnego w żołądku. Problemem są natomiast diagnostyka, profilaktyka oraz leczenie uszkodzeń błony śluzowej jelita cienkiego, co do niedawna stanowiło przedmiot dyskusji czysto akademickich, a dopiero

badania z użyciem nowoczesnego sprzętu endoskopowego pozwoliły na zobrazowanie skali problemu. W pracach z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej wykazano, że nawet małe dawki NLPZ wywołują nadżerki i owrzodzenia w jelicie cienkim. Goldstein i wsp. [1] oraz Maiden i wsp. [2] wykazali odpowiednio u 55% i 68% osób po 2 tygodniach stosowania niskich dawek NLPZ (75 mg i 500 mg), obecność ubytków w błonie śluzowej jelita cienkiego. W badaniach japońskich gastroenterologów odsetek osób przyjmujących małe dawki ASA (75 mg), u których stwierdzono nadżerki i drobne owrzodzenia w jelicie cienkim, był jeszcze wyższy i sięgał 80% [3] i 90% [4]. Co ciekawe uszkodzenie błony śluzowej miało charakter przewlekły i nie ustępowało w trakcie kontynuowania kuracji [5, 6].

Jaki jest mechanizm powstawania zmian ubytkowych wywoływanych przez NLPZ i ASA w jelicie cienkim?

Obecnie uważa się, że przyjmowanie NLPZ prowadzi między innymi do zaburzenia ilości, składu i czynności mikroflory jelitowej (dysbiozy) i patologicznej aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (*innate immunity*). W wyniku dysbiozy dochodzi do zwiększonej kolonizacji jelita cienkiego bakteriami gram ujemnymi. Bakterie gram ujemne uwalniają z powierzchni błon komórkowych liczne lipopolisacharydy (endotoksyny). W konsekwencji tych zdarzeń dochodzi do wzrostu ekspresji genów odpowiedzialnych za czynność receptorów *toll-like* (TLR, *toll like receptors*), głównie receptora TLR 4 na powierzchni enterocytów, i patologicznej kaskady zdarzeń: a) rekrutacji neutrofilów, b) uwolnienia cytokin prozapalnych, c) sekrecji enzymów proteolitycznych, d) uszkodzenia błony śluzowej [7]. Zjawiska te niekorzystnie wpływają na układ immunologiczny, hormonalny, homeostazę energetyczną organizmu, a nawet procesy metaboliczne. Ponadto, opisane zaburzenia prowadzą do zmiany struktury i funkcji bariery jelitowej, której uszkodzenie może powodować translokację mikroorganizmów do krwioobiegu, wywołać przewlekły stan zapalny i sprzyjać zakażeniom. Połączenia ścisłe (*tight junctions*), szczelinowe (*gap junctions*) oraz desmosomy stanowią integralną część bariery jelitowej i zapewniają jej szczelność. Dysbioza sprzyja zmniejszeniu syntezy białek zonuliny-1 i okludyny — ważnych elementów strukturalnych połączeń ścisłych. Powoduje to funkcjonalne uszkodzenie integralności błony śluzowej

przewodu pokarmowego i „przeziąkanie” przez nią wielu antygenów oraz innych szkodliwych substancji. Szczególnie niebezpieczne są endotoksyny uwalniane przez bakterie gram ujemne w świetle przewodu pokarmowego [8]. Zmiany te mają przeważnie charakter subkliniczny, ale mogą też prowadzić do powikłań (takich jak perforacja, zwężenie jelita czy hipoalbuminemia) lub być przyczyną niedokrwistości, do której dochodzi w konsekwencji jawnego lub częścię utajonego, przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego [9]. Stosowanie selektywnych leków przeciwplytkowych nie poprawia tej sytuacji, gdyż leki te w równym stopniu, co nieselektywne NLPZ, powodują uszkodzenia błony śluzowej w jelicie cienkim [10].

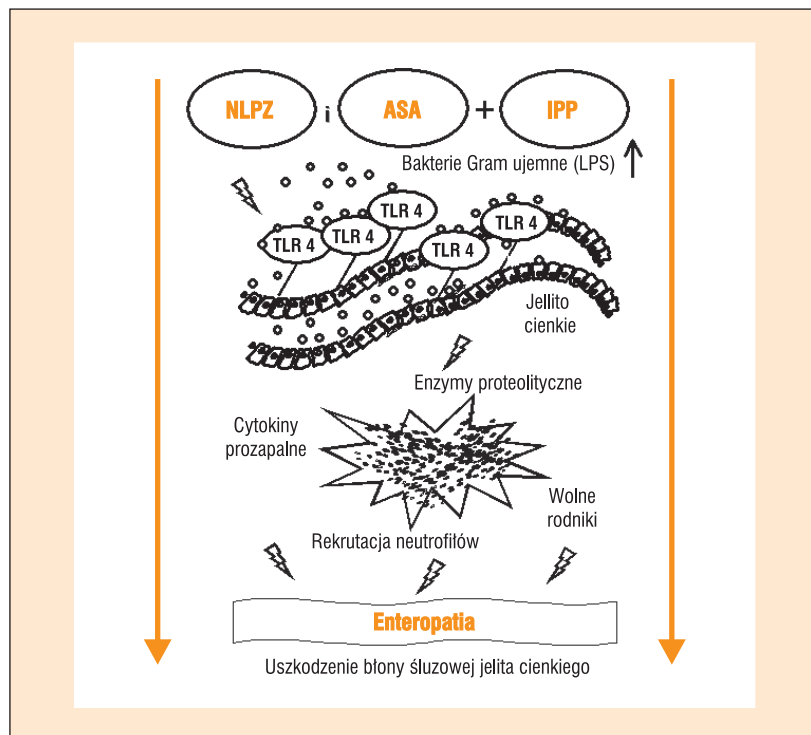
IPP nasilają toksyczne działanie NLPZ/ASA w jelicie cienkim

Zgodnie z wytycznymi wiodących towarzystw lekarskich, a także Konsensusem Grupy Roboczej, powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, kardiologii i gastroenterologii w celach zapobiegania powstawaniu owrzodzeń w górnym odcinku przewodu pokarmowego, u osób w grupach ryzyka w trakcie leczenia przeciwplytkowego, zaleca się podawanie IPP [11]. Do osób z grupy ryzyka można zaliczyć pacjentów po 60. roku życia, z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, przebyłym krwawieniem z przewodu pokarmowego w przeszłości, stosujących więcej niż jeden lek przeciwplytkowy lub lek przeciwplytkowy w połączeniu z doustnym antykoagulantem, przyjmujących duże dawki NLPZ, a także osoby z potwierdzonym zakażeniem *Helicobacter pylori* długotrwale przyjmujące ASA. Istnieją jednak dowody, że IPP mogą nasilać toksyczne działanie NLPZ i ASA. W badaniach z użyciem kapsułki endoskopowej stwierdzono, że dodanie do kuracji NLPZ leku z grupy IPP nie zapobiega wystąpieniu nadżerek i owrzodzeń w jelicie cienkim, a co ciekawe odsetek osób z uszkodzeniem śluzówki w jelicie cienkim w trakcie kuracji łączonej jest znacznie wyższy niż w grupie przyjmującej tylko leki z grupy NLPZ [12, 13]. Watanabe i wsp. stwierdzili obecność owrzodzeń u 100% badanych w trakcie kuracji łączonej (NLPZ + IPP) [14]. Kuramoto i wsp. obserwowali dodatnie wyniki testów na obecność krwi utajonej w kale u ponad 80% pacjentów już po 14 dniach stosowania małej dawki NLPZ i IPP [15]. Stwierdzono także dodatnią korelację pomię-

dzy przyjmowaniem tych leków a zawartością kalprotektyny w kale. Ponadto u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych NLPZ wykazano, że stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku (IPP oraz leki blokujące receptor histaminowy H2) jest niezależnym, poważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian ubytkowych w jelicie cienkim [16]. W analizie statystycznej autorzy pracy wykazali, że iloraz szans (OR, *oddsratio*) uszkodzenia śluzówki jelita cienkiego po włączeniu IPP był bardzo wysoki i wynosił ponad 5. Istnieją dowody, że leki blokujące receptor histaminowy H2, podobnie jak IPP, poza modulacją mikroflory jelitowej prowadzą do zmian w metabolizmie kwasów żółciowych, wykazując działanie toksyczne na błonę śluzową jelita [17]. Ponadto, uważa się, że w części toksyczne działanie obu grup leków może wynikać z zahamowania procesów fosforylacji i oddychania komórkowego w mitochondriach [18]. Wydaje się jednak, że połączenie leków z obu grup (NLPZ + IPP) prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego głównie wskutek dysbiozy. Należy zaznaczyć, że aktualnie diagnostyka zaburzeń mikroflory jelitowej w warunkach klinicznych nadal jest trudna, biorąc pod uwagę, że ogromna większość bakterii w przewodzie pokarmowym nie wzrasta w hodowlach *in vitro*. W z związku z powyższym standardowe badania mikrobiologiczne wykorzystywane w praktyce klinicznej nie nadają się do rozpoznawania dysbiozy. Natomiast stosowanie zaawansowanych technik molekularnych nadal jest drogie i zarezerwowane dla laboratoriów badawczych. Dodatkowo skład mikroflory jelitowej jest inny u każdego człowieka i można go porównać do odcisku palca (*microbiological fingerprint*) [19]. Z tego powodu skład mikroflory jelit nie może być markerem dysbiozy, chyba że ocenia się go przed oraz po wprowadzeniu danej interwencji. Niemniej jednak istnieją kliniczne próby diagnostyki dysbiozy, przez grupy badaczy, oceniających tak zwany przerost bakteryjny w jelicie cienkim (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*). Uproszczony schemat patogenezy enteropatii indukowanej NLPZ/ASA i IPP przedstawiono na rycinie 2.

ZESPÓŁ BAKTERYJNEGO PRZEROSTU JELITA CIENKIEGO

W trakcie długotrwałej kuracji IPP może dochodzić do przerostu bakteryjnego i wystąpienia objawów o charakterze zespołu jelita



Rycina 2. Mikroflora jelitowa i elementy wrodzonej odporności immunologicznej odgrywają kluczową rolę w patogenezie enteropatii indukowanej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kwasem acetylosalicylowym (ASA) w połączeniu z inhibitorami pompy protonowej (IPP)

nadwrażliwego (ZJN). Należy podkreślić, że w literaturze istnieją jednak kontrowersje związane z tematyką przerostu bakteryjnego, bowiem relacja pomiędzy SIBO, ZJN i IPP nie jest jednoznacznie udowodniona. W kilku pracach wykazano, że stosowanie IPP prowadzi do SIBO, a w wyniki innych nie potwierdziły tej obserwacji [20]. W najnowszej metaanalizie [21] obejmującej 11 badań i 3134 pacjentów autorzy obserwowali wprawdzie zwiększone ryzyko wystąpienia SIBO (OR 2,282; 95% przedział ufności, 1,238–4,205), badania te były jednak w dużym stopniu heterogenne (I2 83,7) oraz obciążone ryzykiem związanym z niepublikowaniem wyników badań negatywnych (tzw. *publication bias*). Poza tym tylko jedna praca „pozytywna” obejmowała większą liczbę chorych, a inne większe badania nie wykazywały związku podawania IPP z SIBO. Obserwowano także ścisły związek pomiędzy metodą oceny przerostu bakteryjnego a wynikami badania. Tylko w przypadku bardziej zaawansowanych technik (badania aspiratu z dwunastnicy i jelit) taką zależność obserwowano. Z kolei łatwy do wykonania test oddechowy nie jest metodą, za pomocą której można potwierdzić związek pomiędzy przyjmowaniem IPP a SIBO. Nie-

stety, statystyka w tym wypadku nie pomaga klinicystom. Compare i wsp. w bardzo sugestywnym badaniu przeprowadzonym u 42 chorych z nienadżerkową chorobą refluksową przełyku (NERD, *non-erosive reflux disease*) wykazali, że podawanie esomeprazolu w dawce 20 mg/dobę powoduje już po 8 tygodniach znamienne częstsze występowanie wzdęć i gazów, a po 6 miesiącach także bólów brzucha oraz biegunki [22]. Odczuwanie tych objawów było skorelowane z wynikami wodorowego testu oddechowego z glukozą GHBT (*glucose hydrogen breath test*) mierzącego stopień SIBO. Ponadto, zależność pomiędzy stosowaniem IPP a SIBO może być determinowana czasem stosowania IPP, diety oraz warunków geograficznych (badania przeprowadzone w Europie są często „pozytywne” a w USA „negatywne”) [23]. Wydaje się, że w przypadku SIBO, ZJN a nawet zakażeń *Clostridium difficile* bardzo trudno znaleźć „twarde” dowody statystyczne pomiędzy stosowaniem IPP a ich występowaniem. Natomiast badania doświadczalne z wykorzystaniem technik biologii molekularnej potwierdzają związek pomiędzy stosowaniem IPP a występowaniem dysbiozy. Wallace i wsp. wykazali, między innymi za pomocą nowoczesnych technik sekwencjonowania bakteryjnego materiału genetycznego, że IPP prowadzą do zaburzenia równowagi w ekosystemie mikroflory jelitowej. Badacze ci udowodnili, że flora jelitowa zwierząt doświadczalnych otrzymujących IPP obfitowała w bakterie proteolityczne, a pozbawiona była bakterii z gatunku bifidobakterii. Transplantacja tak zmienionej mikroflory jelitowej zdrowym zwierzętom sprzyjała wystąpieniu enteropatii, podobnej do tej wywoływanej lekami z grupy NLPZ i IPP. Ponadto, u osobników otrzymujących oba leki (NLPZ + IPP) stwierdzano znacznie bardziej zaawansowaną niedokrwistość niż w grupie zwierząt leczonych tylko lekiem przeciwplytkowym [24].

IPP, DYSBIOZA A RYZYKO INNYCH POWIKŁAŃ

W świetle przedstawionych wyników badań oraz prezentowanych na początku pracy przypadków klinicznych, nasuwa się pytanie, czy kojarzenie obu tych leków zawsze jest bezpieczne oraz o czym należy pamiętać przy długotrwałym stosowaniu tych leków.

Wzrost pH żołądka powyżej 4 skutkuje przeżywalnością około 50% połkniętych bakterii. W przypadku leczenia choroby wrzodowej pH w żołądku powinno wynosić > 3 a w przypadku GERD (*gastro eosophageal*

reflux disease) > 4 [25]. Wszystkie IPP mają podobną skuteczność i różnią się tylko właściwościami farmakokinetycznymi [26]. Ryzyko zakażenia szpitalnego *C. difficile* zależy od stopnia zahamowania wydzielania kwasu w żołądku oraz od częstości przyjmowania IPP [27]. Znaczna hipochlorhydria indukowana przez IPP zaburza mikroflorę całego przewodu pokarmowego, narażając organizm na rozwój bakterii patogennych, a dodatkowo spowalnia też jego motorykę [28], opóźnia opróżnianie żołądka [29] i zmniejsza gęstość śluzu żołądkowego [30], co wpływa na mikroflorę jelitową oraz przeżywalność patogenów w przewodzie pokarmowym [31]. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że IPP nasilają translokację bakterii przez ściany przewodu pokarmowego [32–34]. Inhibitory pompy protonowej hamują także reakcje zapalne oraz chemotaksję, adhezję, fagocytozę neutrofilów, co może mieć wpływ na ich działanie przeciwbakteryjne [35–40]. Stosowanie IPP może nasilać skłonność do zakażeń takimi bakteriami jak: *Sallmonella*, *Campylobacter jejuni* oraz *C. difficile* [31]. Istotne i warte szerszego przedyskutowania znaczenie kliniczne ma w tym wypadku zakażenie *C. difficile*.

IPP A RYZYKO ZAKAŻENIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Zakażenia *C. difficile* stanowią coraz większy problem medyczny. W USA zakażenie to występuje u 13/1000 hospitalizowanych pacjentów [41]. W ostatnich latach zwiększa się zarówno częstość zachorowań oraz śmiertelność [42–45]. Wzrost częstości zakażeń tą bakterią wiąże się ze starzeniem się populacji, spadkiem odporności, stosowaniem antybiotyków, IPP oraz częstością hospitalizacji. Biologia *C. difficile* jest bardzo interesująca; 3% dorosłych oraz kilkadziesiąt procent dzieci < 2 . roku życia są jej nosicielami [46–50]. U hospitalizowanych odsetek ten wynosi 20–40% [51]. Inhibitory pompy protonowej mają zwiększać namnażanie się przetrwalników bakteryjnych oraz dopuszczać do ich przeżycia w świetle żołądka. Interpretacja taka spotyka się jednak z krytyką. Niektóre zarodniki *C. difficile* są kwasoodporne [52] i tylko ich formy vegetatywne, które są wrażliwe na niskie pH, mogą być przyczyną zakażenia [53]. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu może być zarzucanie soli żółciowych do żołądka u chorych na GERD. Ponadto przerost bakteryjny oraz zwolnienie motoryki przewodu

Tabela 1. Inhibitory pompy protonowej a ryzyko zakażenia *C. difficile*

Czynniki ryzyka
Upośledzenie odporności
Hospitalizacja
Antybiotykoterapia
Leczenie immunosupresyjne
Wiek
Rekomendacja FDA
U osób przyjmujących IPP w przypadku wystąpienia biegunki, która nie ustępuje po typowym czasie należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku <i>C. difficile</i>

pokarmowego mogą także sprzyjać rozwojowi zakażenia [54–56]. Jakkolwiek wyniki badań eksperymentalnych poddają w wątpliwość związek stosowania IPP i zakażeń *Clostridium difficile* [57]. W kontekście tych informacji niezwykle ciekawe wydają się wyniki metaanaliz opublikowanych w 2012 roku i przedstawionych w tabeli 1. Wyniki te wskazują na zwiększone ryzyko zakażenia *C. difficile* u osób przyjmujących IPP (OR 1,65–2,15). W największej z metaanaliz [52] ocena jakości tych dowodów według wytycznych GRADE [58] jest jednak bardzo niska. Wynika to z bardzo dużej heterogeniczności badań (> 85%) oraz z ryzyka, że opublikowane zostały głównie prace przedstawiające wyniki pozytywne. Przekładając to na język praktyczny, można się spodziewać, że każda następną

praca może przynieść całkowicie odmienne wyniki. Należy także podkreślić, że autorzy oszacowali wskaźnik NNH (*number needed to harm*) — liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego. Wskaźnik ten w przypadku IPP i zakażenia *Clostridium difficile* wyniósł 3925/rok (dla porównania NNH w przypadku podawania antybiotyków pacjentom hospitalizowanym wynosi 50/2 tygodnie). Czy to oznacza, że IPP nie mają związku z zakażeniami *C. difficile*? Z pewnością nie. Należy je stosować zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z EBM (*evidence based medicine*) oraz kierując się zdrowym rozsądkiem. W przypadku biegunki odpornej na leczenie u osób przyjmujących IPP należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia *C. difficile* [59]. W tabeli 2 wymieniono czynniki ryzyka zakażenia *C. difficile* i ich związek z IPP [52, 60–62].

CZY ISTNIEJE SKUTECZNA PROFILAKTYKA USZKODZEŃ JELITA CIENKIEGO W TRAKCIE KURACJI NLPZ I PPI?

Marzeniem lekarzy i farmaceutów od dawna było opracowanie leku z grupy NLPZ, który byłby bezpieczny i pozbawiony działań niepożądanych w przewodzie pokarmowym. Do tej pory marzenia te nie spełniły się. Nieudane są próby stworzenia leku NLPZ w połączeniu z resztą tlenku azotu (NO, *nitric oxide*)

Tabela 2. Metaanalizy opublikowane w 2012 roku dotyczące związku stosowania inhibitorów pompy protonowej z zakażeniem *C. difficile* [52]

Badanie	Bazy danych	Liczba pacjentów	Liczba badań	Ryzyko względne	Heterogeniczność	Publication bias
Tlejjeh i wsp. [52]	Medline, EMBASE ISI Web of Science i Elsevier Scopus	Brak danych	51	1,65 (1,47–1,85)	I2 = 89,9%	Tak
Kwok i wsp. [60]	Medline EMBASE	313 000	39	1,74 (1,47–2,85)	I2 = 85%	Nie oceniano
Janarthanan i wsp. [61]	Medline	288 620	23	1,69 (1,395–1,974)	I2 = 91,9%	Możliwy
Deshpande i wsp. [62]	Medline CINAHL Cochrane Web of Science i Scopus	202 965	30	2,15 (1,81–2,55)	I2 = 87%	Możliwy

o działaniu cytoprotekcyjnym. Leki o tym działaniu są bardzo niestabilne i nie działają *in vivo* [9]. Próby zastosowania innych syntetycznych leków o działaniu cytoprotekcyjnym, pomimo obiecujących wyników prób klinicznych [63], nadal są w fazie badań doświadczalnych, a ich komercjalizacja wymaga jeszcze sporo czasu.

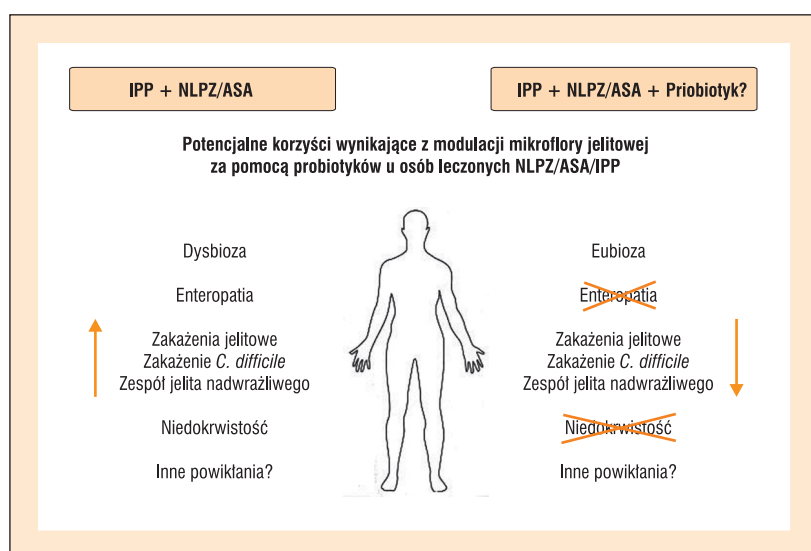
MODULACJA MIKROFLORY JELITOWEJ W PROFILAKTYCE I LECZENIU ENTEROPATII POLEKOWEJ

Na podstawie nowych dowodów, które wskazują na dysbiozę jako przyczynę powstawania uszkodzeń jelita cienkiego w trakcie kuracji NLPZ i IPP, wydaje się, że odpowiednia modulacja mikroflory jelitowej otwiera nowe możliwości profilaktyczne i terapeutyczne. Nieliczni badacze uzyskali pośrednie dowody, że ta strategia postępowania może mieć zastosowanie praktyczne. Robert i Asano przed laty wykazali, że u myszy pozbawionych mikroflory jelitowej (tzw. myszy jałowych *germ-free*) w przeciwieństwie do myszy z grupy kontrolnej nie dochodzi do uszkodzenia jelit pomimo podawania wysokich dawek indometacyny [64]. Lanas i Scarpignato wykazali, że antybiotyki takie jak tetracyklina, kanamycyna, metronidazol czy neomycyna zmniejszają bądź nawet niwelują enteropatię indukowaną stosowaniem NLPZ [65]. Watanabe i wsp. wykazali, że ograniczenie kolonizacji błony śluzowej bakteriami

gram ujemnymi, a nie gram dodatnimi, koreluje z mniejszym stopniem uszkodzenia jelita cienkiego w trakcie kuracji lekami przeciwplytkowymi [7]. Lombardo i wsp. wykazali, że dwutygodniowa kuracja ryfaksymina powoduje ustąpienie dolegliwości brzusznych, wywołanych długotrwałym stosowaniem IPP [66]. Jakkolwiek stosowanie antybiotyków, które błyskawicznie modulują mikroflorę jelitową może być korzystne w leczeniu enteropatii, tak ich długotrwałe stosowanie i ciągle wyjaławianie za ich pomocą pacjentów z grup ryzyka jest niemożliwe w związku z zagrożeniami oraz działaniami niepożądanymi, jakie niesie za sobą długotrwała i powtarzana kuracja antybiotykowa. Dlatego dużą nadzieję wiąże się ze stosowaniem probiotyków i prebiotyków jako związków korzystnie modulujących mikroflorę jelitową [67]. Na podstawie badań klinicznych, poniżej przedstawiono zasadność stosowania probiotyków u pacjentów w trakcie kuracji NLPZ i IPP.

PROBIOTYKI ZAPOBIEGAJĄ USZKODZENIU BŁONY ŚLIZOWEJ JELITA CIENKIEGO U OSÓB DŁUGOTRWALE PRZYJMUJĄCYCH ASA I IPP

Optymistycznych dowodów dostarczają prace kliniczne, w których wykazano efekt cytoprotekcyjny bakterii probiotycznych. Endo i wsp. wyselekcjonowali grupę pacjentów z ciężką niedokrwistością mikrocytarną o nieustalonej etiologii, którzy byli leczeni długotrwałe ASA w dawce 100 mg/dobę oraz omeprazolem w dawce 10 mg/dobę. Wyniki badań z użyciem kapsułki endoskopowej wykazały uszkodzenia błony śluzowej jelita cienkiego u wszystkich zakwalifikowanych do badania pacjentów. Następnie pacjentów podzielono metodą randomizacji na dwie grupy: a) kontrolną leczoną dalej NLPZ + IPP oraz b) badaną, której do obu leków dołączono probiotyk. Po trzymiesięcznej obserwacji, na podstawie ponownego badania z użyciem kapsułki endoskopowej, stwierdzono, że w grupie osób przyjmujących probiotyk doszło do wygojenia zmian w jelicie cienkim i poprawy wartości hematokrytu. W grupie bez probiotyku takich zmian nie zaobserwowano [68, 69]. Podobne obserwacje u zdrowych ochotników przyjmujących przez okres kilku tygodni indometacynę poczyniła grupa Montalto i wsp. [70]. Badacze ci wykazali ochronny wpływ wieloszczepowego probiotyku VSL3 na stopień uszkodzenia jelita cienkiego. Podobnie Wallace i wsp. wykazali, że suplementacja



Rycina 3. Inhibitory pompy protonowej (IPP), wywołując dysbiozę, mogą przyczyniać się do wystąpienia różnych powikłań w przewodzie pokarmowym. Modulacja mikroflory jelitowej za pomocą probiotyków zwiększa bezpieczeństwo stosowania leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kwasu acetylosalicylowego (ASA) i IPP

bakteriami probiotycznymi z gatunku bifidobakterii zapobiega późniejszemu uszkodzeniu jelita cienkiego po kuracji NLPZ i hamuje niekorzystny wpływ IPP na mikroflorę jelitową [24]. Znając mechanizm działania oraz potwierdzony ochronny wpływ probiotyków na błonę śluzową przewodu pokarmowego, między innymi w wyżej wymienionych badaniach, należy zastanowić się nad zasadnością stosowania ich długotrwale w trakcie każdej kuracji NLPZ i IPP. Na pewno planowane nowe badania i próby kliniczne w tej dziedzinie pozwolą bardziej precyzyjnie odpowiedzieć na to pytanie [71–73].

ROZWIĄZANIE PROBLEMU KLINICZNEGO — PACJENT Z ANEMIA O NIEJASNEJ ETIOLOGII

U pacjentów przedstawionych we wstępie pracy wystąpiła niedokrwistość związana z przewlekłym przyjmowaniem NLPZ, które uszkadzają błonę śluzową jelita cienkiego. Stosowane IPP w celach prewencji owrzodzeń i związanych z nimi powikłań w górnym odcinku przewodu pokarmowego nasila jednak toksyczne działanie NLPZ w jelicie cienkim. W przypadku braku możliwości odstawienia NLPZ i/lub IPP w celach profilaktycznych lub terapeutycznych należy rozważyć strategię polegającą na modulacji mikroflory jelitowej (np. probiotyki). Na rycinie 3 przedstawiono ogólny schemat obrazujący korzyści z modulacji mikroflory jelitowej w tej grupie pacjentów.

Z przedstawionych obserwacji, popartymi badaniami naukowymi, należy wyciągnąć dodatkowe wnioski.

WNIOSKI DLA KLINICYSTÓW

1. Inhibitory pompy protonowej należy stosować zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z EBM.
2. Czas stosowania oraz dawka IPP powinny być możliwie jak najbardziej ograniczone.
3. Pacjenci z grupy ryzyka, czyli w podszłym wieku, hospitalizowani, z infekcją *H. pylori*, z upośledzoną czynnością układu odpornościowego, przyjmujący długotrwale NLPZ i ASA powinni być objęci szczególną uwagą lekarzy podczas przyjmowania IPP [74].
4. Probiotyki mogą stanowić cenne uzupełnienie terapii IPP. Korygują bowiem dysbiozę [75], zmniejszając toksyczne działanie ASA + IPP na błonę śluzową jelita cienkiego u osób długotrwale przyjmujących te leki oraz wpływają korzystnie na objawy ZJN [68, 69, 70, 75].
5. Należy pamiętać, że właściwości probiotyków są szczepozależne, a ich dobór powinien być poparty badaniami klinicznymi. Preparaty probiotyczne powinny charakteryzować się doskonałym profilem bezpieczeństwa, udokumentowaną stabilnością oraz pochodzić od reputowanego dostawcy i producenta [78].

1. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. i wsp. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 133–141.
2. Maiden L., Thjodleifsson B., Theodors A. i wsp. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172–1178.
3. Endo H., Hosono K., Inamori M. i wsp. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J. Gastroenterol.* 2009; 44: 544–549.
4. Shiotani A., Haruma K., Nishi R. i wsp. Randomized, double-blind pilot study of enteric-coated aspirin versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010, 45: 292–298.
5. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F. i wsp. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 55–59.
6. Sugimori S., Watanabe T., Tabuchi M. i wsp. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of antirheumatoid arthritis drugs. *Digestion* 2008; 78:208–213.
7. Watanabe T., Higuchi K., Kobata A. i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181–187.
8. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.* 2013; 69: 87–113.
9. Scarpignato C.: NSAID-induced intestinal damage: are luminal bacteria therapeutic target? *Gut* 2008; 57: 147–148.
10. Goldstein J.L., Cryer B., Amer F. i wsp. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansaprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 1167–1174.
11. Imiela D.N., Opolski G., Rydzewska G. i wsp. Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplytkowego. *Przeegl. Gastroenterol.* 2009; 4: 11–113.
12. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. i wsp. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with

Piśmiennictwo

- celcoxib compared with ibuprofen plus omeprazol, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1211–1222.
13. Hawkey C.J., Ell C., Simon B. i wsp. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 536–544.
 14. Watanabe T., Sugimori S., Kameda N. i wsp. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 1279–1282.
 15. Kuramoto T., Umegaki E., Nouda S. i wsp. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 85.
 16. Watanabe T., Tanigawa T., Nadatani Y. i wsp. Risk factors for severe nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal damage. *Dig. Liv. Dis.* 2013; 45: 390–395.
 17. Shindo K., Fukumura M.: Effect of H2-receptor antagonists on bile acid metabolism. *J. Investig. Med.* 1995; 43: 170–177.
 18. Somasundaram S., Sigthorsson G., Simpson R.J. i wsp. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID enteropathy in the rat. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 639–650.
 19. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–214.
 20. Spiegel B.M., Chey W.D., Chang L. i wsp. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2972–2976.
 21. Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 483–490.
 22. Compare D., Pica L., Rocco A. i wsp. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 3.
 23. Lombardo L. PPI use and SIBO: predisposition or cause? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1923.
 24. Wallace J.L., Syer S., Denou E. i wsp. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314–1322.
 25. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (supl. 1): 59–67.
 26. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1269–1281.
 27. Howell M.D., Novack V., Grgurich P. i wsp. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 784–790.
 28. Sanaka M., Yamamoto T., Kuyama Y. i wsp. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2431–40.
 29. Parkman H.P., Urbain J.L., Knight L.C. i wsp. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut* 1998; 42: 243–250.
 30. Goddard A.F., Spiller R.C. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10: 105–109.
 31. Bavishi C., DuPont H.L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1269–1281.
 32. Lichtman S.M. Bacterial translocation in humans. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33: 1–10.
 33. Basaran U.N., Celayir S., Eray N. i wsp. The effect of an H2-receptor antagonist on small-bowel colonization and bacterial translocation in newborn rats. *Pediatr. Surg. Int.* 1998; 13: 118–120.
 34. Dinsmore J.E., Jackson R.J., Smith S.D. i wsp. The protective role of gastric acidity in neonatal bacterial translocation. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32: 1014–1016.
 35. Wandall J.H. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, superoxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut* 1992; 33: 617–621.
 36. Martins de Oliveira R., Antunes E. i wsp. The inhibitory effects of H+ K+ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K+ ionophore. *Inflamm. Res.* 2007; 56: 105–111.
 37. Agastya G., West B.C., Callahan J.M. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils in vitro. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2000; 22: 357–372.
 38. Yoshida N., Yoshikawa T., Tanaka Y. i wsp. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors — inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14 (supl. 1): 74–81.
 39. Luciani F., Spada M, De Milito A. i wsp. Effect of proton pump inhibitor pre-treatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1702–1713.
 40. Handa O., Yoshida N., Fujita N. i wsp. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors. *Inflamm. Res.* 2006; 55: 476–480.
 41. Handa O., Yoshida N., Fujita N. i wsp. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors. *Inflamm. Res.* 2006; 55: 476–480.
 42. Archibald L.K., Banerjee S.N., Jarvis W.R.: Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States. *J. Infect. Dis.* 2004; 189: 1585–1589.
 43. McDonald L.C., Owings M., Jernigan J.B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 409–415.
 44. Elixhauser A., Jhung M. *Clostridium difficile*-associated disease in US hospitals, 1993–2005. HCUP statistical brief No. 50, April 2008. US Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs.sb50.pdf>. Accessed February 16, 2009
 45. Redelings M.D., Sorvillo F., Mascola L.: Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 1417–1419.
 46. Szczęsny A., Mariosian G.: Epidemiologia zakażeń *Clostridium difficile*. *Przegl. Epidemiol.* 2002; 56: 49–56.
 47. Wultańska D., Banaszkiwicz A., Radzikowski A. i wsp. Nawracające zakażenie *Clostridium difficile* u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit — badanie pilotażowe. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2009; 11: 27–31.
 48. Martirosian G.: *Clostridium difficile* — algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne. *Nowa Klinika. Medycyna Zakażeń* 2011; 18: 4009–4011.
 49. Kiciak S., Krzowska-Firych J. Biegunki infekcyjne — ciągle aktualny problem. *Zakażenia* 2012; 12: 124–127.

50. Dulęba K., Smukalska E., Pawłowska M. Zakażenia *Clostridium difficile* u dzieci — doświadczenia ośrodka bydgoskiego. Przegł. Epidemiol. 2012; 66: 67–71.
51. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Warszawa 2011.
52. Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M. i wsp. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2012; 7: e50836.i:10.1371/journal.pone.0050836.
53. Jump R.L., Pultz M.J., Donskey C.J. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51: 2883–2887.
54. Wilson K.H. Efficacy of various bile salt preparations for stimulation of *Clostridium difficile* spore germination. J. Clin. Microbiol. 1983; 18: 1017–1019.
55. Theisen J., Nehra D., Citron D. i wsp. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. J. Gastrointest. Surg. 2000; 4: 50–54.
56. Thorens J., Froehlich F., Schwizer W. i wsp. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. Gut 1996; 39: 54–59.
57. Nerandzic M.M., Pultz M.J., Donskey C.J. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53: 4133–4137.
58. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G. i wsp. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924–926.
59. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm>.
60. Kwok C.S., Arthur A.K., Anibueze C.I., Singh S., Cavallazzi R., Loke Y.K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 1011–1019.
61. Janarthanan S., Ditah I., Adler D.G., Ehrnpreis M.N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 1001–1010.
62. Deshpande A., Pant C., Pasupuleti V. i wsp. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10: 225–233.
63. Hakwkey C.J., Jones J.I., Atherton C.T. i wsp. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator: proof of concept study in humans. Gut 2003; 52: 1537–1542.
64. Robert A., Asano T. Resistance of germ free rats to indomethacin induced intestinal lesions. Prostaglandins 1977; 14: 333–341.
65. Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID induced intestinal damage: a role for antibiotics? Digestion 2006; 73 (supl. 1): 136–150.
66. Lombardo L., Foti M., Ruggia O. i wsp. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8: 504–508.
67. Dylag K., Hubalewska-Mazgaj M., Szmyd M.S., Brzozowski T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. Curr. Pharm. Des. 2013 [Epub ahead of print].
68. Endo H., Higurashi T., Hosono K. i wsp. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. J. Gastroenterol. 2011; 46: 894–905.
69. Watanabe T., Nishio H., Tanigawa T. i wsp. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. American Journal of Physiology. Gastroenterology and Liver Physiology 2009; 297: G506–513.
70. Montalto M., Gallo A., Curigliano V. i wsp. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy — a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010; 32: 209–214.
71. Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? J. Gastroenterol. 2013; 48: 689–697.
72. Guslandi M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury and probiotic agents. World J. Gastroenterol. 2012; 18: 4241–4242.
73. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. i wsp. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old. Curr. Med. Chem. 2012; 19: 77–81.
74. Abraham N.S. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. Curr. Opin. Gastroenterol. 2012; 28: 615–620.
75. Del Piano M., Anderloni A., Balzarini M. i wsp. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus LR06*, *Lactobacillus pentosus LPS01*, *Lactobacillus plantarum LP01*, and *Lactobacillus delbrueckii Subsp. delbrueckii LDD01* to restore the „gastric barrier effect” in patients chronically treated with PPI: a pilot study. J. Clin. Gastroenterol. 2012; 46 (supl.): S18–26.
76. Niedzielin K., Kordecki H., Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum 299V* in patients with irritable bowel syndrome. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13: 1143–1147.
77. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum 299v* (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2012; 18: 4012–4018.
78. Shanahan F., Quigley E.M. Manipulation of the microbiota for treatment of ibs and ibd - challenges and controversies. Gastroenterology 2014 (praca w druku, dostępna online).