

**MASARYKOVA UNIVERZITA**  
**LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Rizika dlouhodobé léčby refluxní nemoci jícnu

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

Brno 2020

MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a Fakultní nemocnice Brno

## **Předmluva**

Předložená habilitační práce obsahuje nové vědecké poznatky získané soustavnou prací uchazeče dosud v tomto rozsahu nepublikované. Současně je prezentováno aktuální poznání v oboru a vlastní zpracovaná data okomentována v kontextu dostupné literatury. Některé odborné poznatky citují dříve publikované práce, na nichž se uchazeč autorsky podílel, i když nejsou v textu uvedeny v plném rozsahu jako v primární publikaci.

Práci jsem vypracoval samostatně, použité zdroje jsou uvedeny v soupisu literatury.

.....

## **Poděkování**

Děkuji doc. MUDr. Jiřímu Dolinovi, Ph.D., přednostovi Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno za podporu při přípravě habilitace a spolupracovníkům podílejícím se na sběru dat. Za statistickou analýzu a podnětné připomínky k metodice děkuji RNDr. Tomáš Pavlíkovi, Ph.D. a Mgr. Monice Mazalové z Institutu biostatistiky a analýz LF MU. Zásadní dík patří mojí manželce a dětem, za podporu a toleranci v době přípravy práce a dalších podkladů, bez toho by nebylo reálné práci uskutečnit.

## Abstrakt

### Úvod

Refluxní nemoc jícnu (RNJ) představuje dominantní indikaci pro dlouhodobou terapii inhibitory protonové pumpy (IPP). V souvislosti s terapií IPP jsou referována rizika stran dlouhodobé bezpečnosti. Většina dat pochází z populačních databází na retrospektivním podkladě bez ohledu na indikaci. Prospektivně získané informace o rizicích spojených s dlouhodobou medikamentózní léčbou RNJ jsou raritní.

### Cíle

Cílem první části práce bylo analyzovat reálná rizika, která mohou u pacientů s RNJ při dlouhodobé medikamentózní léčbě nastat. Druhá část práce byla zaměřena na užší problematiku výskytu žaludečních polypů u endoskopovaných pacientů ve vztahu k užívání IPP a její indikaci.

### Metodika

Na prospektivně sledované kohortě pacientů s RNJ v letech 2000-2020 byl sledován výskyt klinických parametrů (zlomenin, střevní infekce a žaludečních polypů), posouzení vývoje kostní denzity a změny v laboratorních parametrech (zejména sérové hladiny kalcia, magnézia, vitamínu B12, ferritinu a gastrinu) při dlouhodobé léčbě IPP. V druhé části práce byla na kohortě endoskopovaných pacientů mezi lety 2015-2019 retrospektivně analyzována asociace výskytu žaludečních polypů dle typu polypu, infekce *Helicobacter pylori*, délky, dávky a indikace pro IPP. Získaná data byla deskriptivně popsána, dle povahy zpracována jednorozměrnými a vícerozměrnými modely logistické regrese s určením poměrů šancí nebo pomocí regresních koeficientů beta a intervalů spolehlivosti k posouzení závislostí a vývoje v čase.

### Výsledky

V souboru 255 pacientů s RNJ vyžadujících dlouhodobou terapii IPP  $9,2 \pm 4,5$  let nebyl oproti kontrolám bez IPP pozorován zvýšený výskyt střevní infekce (odds ratio OR 1,41; 95% CI 0,51-3,34) ani osteoporotické fraktury (OR 0,39; 95% CI 0,09-1,13). Výskyt fraktur byl asociován s vyšším věkem (OR 5,42; 95% CI 2,81-11,07), ženským pohlavím (OR 2,63; 95%CI 1,36-5,43) a komorbiditami (OR 2,61; 95% CI 1,18-6,58). Hodnocení kostní denzitometrie ukázalo u osob starších 70 let pokles denzity páteře i kyčle v čase (beta -0,67; 95% CI -1,29- -0,04, respektive beta -1,19; 95CI -1,64- -0,73) a nekonzistentní vliv délky či

dávky IPP. Při hodnocení laboratorních parametrů nebyla v čase pozorována žádná asociace mezi parametry léčby IPP a hladinou kalcia, fosforu, magnézia, vitaminů D a B12, saturace transferinu, ferritinu a koncentrace hemoglobinu. Gastrinémie převyšovala horní referenční rozmezí v 35 % měření, se signifikantním trendem nárůstu již po více jak 1 roce léčby (beta 0,45; 95% CI 0,1-0,8), ale bez další progresu v čase. Dosahované střední hodnoty nepřesahovaly u 75 % pacientů dvojnásobek normy ani po 10 letech léčby.

U 2723 endoskopovaných pacientů bylo detekováno 448 (16,5 %) polypů, v 75 % dominantně polypů z fundických žlázek (FGP) a 22 % jiných – hyperplastických polypů. Nejčastější indikací pro dlouhodobou léčbu IPP byla RNJ. Výskyt FGP narůstal s délkou i dávkou léčby IPP, do 5 let 2,8krát (OR 2,84; 95% CI 1,88-4,30), do 9 let 8krát (OR 8,03; 95% CI 5,11-12,63) a po 10 letech terapie IPP 17krát (OR 17,1; 95% CI 11,35-26,23). Infekce *H. pylori* snižovala šanci na výskyt FGP o 88 % (OR 0,12; 95% CI 0,03-0,35). Byl pozorován významně rozdílný výskyt jednotlivých druhů polypů dle indikace léčby IPP ( $p < 0,001$ ) s vazbou mezi hyperplastickými polypy a portální hypertenzí. Výskyt hyperplastických polypů byl s léčbou IPP, pohlavím a efektem infekce *H. pylori* asociován mnohem méně než u FGP. Nebyl zachycen FGP s přítomností dysplázie mimo geneticky determinované příčiny.

#### Závěr

Dlouhodobá léčba RNJ nebyla zatížena zvýšeným rizikem střevních infekcí, osteoporotických zlomenin, ovlivněním kostní denzity ani změnou sérové hladiny minerálů a vitamínu B12, které by teoreticky mohly být se sníženou aciditou žaludečního prostředí spojeny. Nejčastější a nejsilněji asociovanou událostí spojenou s léčbou RNJ byl vznik žaludečních polypů z fundických žlázek bez pozorovaného rizikového potenciálu pro vznik dysplázie. Obavy z nežádoucích účinků léčby by neměly mít dopad na terapii pacientů s diagnostikovanou refluxní nemocí jícnu.

#### Klíčová slova

Refluxní nemoc jícnu, Inhibitory protonové pumpy, Zlomeniny, Střevní infekce, Kostní denzita, Hořčík, Vitamin B12, Polypy žaludku, Polypy z fundických žlázek

## Abstract

### Background

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a predominant indication for long term acid suppressive treatment by proton pump inhibitors (PPI). The use of PPI may be associated with long term safety concerns. Majority of data originate from retrospective analyses using large health care utilization data sets without taking account of the reasons for prescription. Prospective evaluation of PPI safety on patients with GERD is rare.

### Aims

The aim of the first part of the study was the analysis of real risk events in patients during long term medical management of GERD. The second part of the work was focused on the association among development of gastric polyps, PPI use and other contributing factors.

### Methods

The prospective cohort study analyzed clinical events (fractures, enteric infections, and gastric polyps), changes in bone density and serum parameters (calcium, magnesium, B12 vitamin, iron, and gastrin) during long term medical treatment of GERD during period 2000-2020. In the second part, a set of endoscopic patients was retrospectively analyzed for the gastric polyps divided into histological subtypes, and relation to demographic parameters, *H. pylori* infection and dose, length, and reasons of PPI use. The acquired data were described, and univariate and multivariate logistic regression analyses were performed, and odds ratios and regression coefficients beta and 95% confidence intervals were presented to assess the associations and development through years.

### Results

In a set of 255 patients with GERD requiring long term therapy with IPP  $9,2 \pm 4,5$  years, no associations regarding enteric infections (odds ratio OR 1,41; 95% CI 0,51-3,34), either osteoporotic fractures (OR 0,39; 95% CI 0,09-1,13) were observed. Bone fractures were associated with advanced age (OR 5,42; 95% CI 2,81-11,07), female gender (OR 2,63; 95%CI 1,36-5,43) and comorbidities (OR 2,61; 95% CI 1,18-6,58). During analysis of bone mineral density, a decrease in spine and hip density (beta -0,67; 95% CI -1,29- -0,04, and beta -1,19; 95CI -1,64- -0,73 respectively) in patients older than 70 years and inconsistent results regarding PPI dosing and length were observed. No associations were determined in analyses between PPI therapy and levels of calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and B12, transferrin

saturation, ferritin, and hemoglobin concentration. Gastrinemia exceeded upper reference limit in 35 % of measurements, with significant increase in 1 years of therapy (beta 0,45; 95% CI 0,1-0,8), but without further progression in time. Mean values did not exceed two times upper reference limit in 75 % of patients even after 10 years of the therapy.

In 2723 patients, which underwent gastroscopy in period 2015-2019, 448 (16,5 %) polyps, (from which in 75 % fundic gland polyps (FGP), in 22 % hyperplastic polyps) were detected. The most common indication for the long term PPI therapy was GERD. The occurrence of FGP increased with the dose and length of PPI treatment, up to 5 years 2,8-fold (OR 2,84; 95% CI 1,88-4,30), up to 9 years 8-fold (OR 8,03; 95% CI 5,11-12,63) and more than 10 years 17-fold (OR 17,1; 95% CI 11,35-26,23). Presence of *H. pylori* infection decreased the odds to develop FGP by 88 % (OR 0,12; 95% CI 0,03-0,35). Significant differences in proportion of particular polyps among different reasons for PPI therapy were observed ( $p < 0,001$ ), with important relation between hyperplastic polyps and portal hypertension. The associations among hyperplastic polyps and PPI, gender and *H. pylori* infection were much weaker than in FGP. No case of dysplasia in FGP was detected with exception for genetically determined syndromes.

## Conclusion

Long term management of GERD was not burdened by increased risk of enteric infections, osteoporotic fractures, significant decrease in bone mineral density either changes in serum levels of minerals or vitamin B12 theoretically related to gastric acid suppression. The most common and the strongest association with PPI therapy was a development of fundic gland polyps without risk of dysplasia. Fear of harms should not change our management strategy in patients with confirmed diagnosis of GERD.

## Key words:

Gastroesophageal reflux disease, Proton pump inhibitors, Fractures, Enteric infections, Bone mineral density, Magnesium, Vitamin B12, Gastric polyps, Fundic gland polyps

## Obsah

1.	Úvod.....	9
1.1.	Refluxní nemoc jícnu (RNJ).....	9
1.2.	Komplikace RNJ .....	11
1.3.	Principy terapie RNJ .....	13
2.	Přehled stavu problematiky .....	17
2.1.	Indikace a benefity dlouhodobé terapie RNJ .....	17
2.1.1.	Přínos terapie inhibitory protonové pumpy (IPP) pro zhojení refluxní ezofagitidy .....	17
2.1.2.	Přínos terapie IPP pro prevenci peptické stenózy jícnu .....	17
2.1.3.	Přínos terapie IPP pro léčbu Barrettova jícnu a riziko vývoje adenokarcinomu... 18	
2.1.4.	Jiné možnosti léčby .....	19
2.2.	Rizika léčby RNJ, východiska pro vlastní práci.....	20
2.2.1.	Metodické přístupy k hodnocení rizik IPP .....	21
2.2.2.	Asociace léčby IPP a změn mikrobiomu, výskyt střevních infekcí .....	26
2.2.3.	Asociace léčby IPP a pneumonie .....	28
2.2.4.	Ovlivnění vstřebávání a metabolismu minerálů a vitaminů.....	29
2.2.4.1.	Vliv IPP na kosti, výskyt fraktur .....	29
2.2.4.2.	Vliv IPP na sérovou hladinu magnézia .....	32
2.2.4.3.	Vliv IPP na metabolismus železa .....	33
2.2.4.4.	Vliv IPP na vstřebávání vitaminu B12.....	33
2.2.5.	IPP a trofické změny žaludeční sliznice, polypy a nádory.....	34
2.2.5.1.	IPP a polypy žaludku.....	35
2.2.5.2.	IPP, hypergastrinémie a nádory.....	37
2.2.6.	Vliv IPP na jiné choroby .....	42
2.2.6.1.	IPP a demence .....	43
2.2.6.2.	IPP a onemocnění ledvin.....	44
3.	Cíle práce.....	45
4.	Metodika.....	45
4.1.	Dlouhodobá léčba RNJ, soubor pacientů, vyšetřovací metody.....	45
4.2.	Vztah IPP a žaludečních polypů, soubor pacientů a vyšetřovací metody .....	48

4.3.	Metodika statistického hodnocení .....	48
5.	Výsledky.....	51
5.1.	Dlouhodobá léčba RNJ a klinické parametry.....	51
5.1.1.	Charakteristika souboru.....	51
5.1.2.	Vývoj komplikací při léčbě RNJ.....	54
5.1.3.	Faktory ovlivňující výskyt střevní infekce.....	54
5.1.4.	Faktory ovlivňující výskyt fraktur.....	55
5.1.5.	Vývoj kostní denzity a vliv IPP.....	58
5.1.6.	Polypy a nádory u pacientů s RNJ.....	66
5.2.	Dlouhodobá léčba RNJ a hodnocení laboratorních parametrů.....	67
5.2.1.	Minerály v séru.....	68
5.2.2.	Hladiny vitamínů.....	69
5.2.3.	Laboratorní parametry související s metabolismem železa.....	70
5.2.4.	Gastrin v séru.....	73
5.3.	Vliv IPP na výskyt žaludečních polypů na kohortě endoskopovaných pacientů..	75
5.3.1.	Charakteristika souboru.....	75
5.3.2.	Analýza výskytu polypů dle délky a dávky IPP.....	82
5.3.3.	Vícerozměrná analýza výskytu polypů se zohledněním infekce <i>H. pylori</i> .....	90
5.3.4.	Rizikové polypy s dysplázií a nádory.....	92
5.3.5.	Vliv druhu IPP na výskyt polypu .....	93
5.3.6.	Vztah indikace léčby IPP s typem polypu.....	94
6.	Diskuse .....	95
6.1.	Dlouhodobá léčba RNJ a klinické a laboratorní parametry .....	95
6.2.	IPP a žaludeční polypy u endoskopovaných pacientů.....	100
6.3.	Vysazování léčby IPP a možné alternativy .....	104
7.	Závěry.....	107
8.	Soupis literatury a pramenů.....	109
9.	Seznam zkratk.....	126
10.	Seznam tabulek.....	127
11.	Seznam obrázků .....	129



## 1. Úvod

Refluxní nemoc jícnu a její komplikace představují nejčastější onemocnění, pro která je indikována dlouhodobá léčba suprimující tvorbu žaludeční kyseliny – inhibitory protonové pumpy. S terapií těmito léčivy jsou dle četných literárních podkladů asociována rizika vývoje nežádoucích událostí s více či méně popsaným příčinným mechanismem při snížení žaludeční acidity. Většina dat pochází z populačních databází na retrospektivním podkladě bez ohledu na indikaci. I přes relativně malou četnost jsou rizika léčby opakovaně diskutována jak mezi odborníky, tak ze strany pacientů. Vysazení léku pro obavy z nežádoucích účinků nemusí vždy naplnit očekávání a může naopak vést ke zhoršení symptomů a vývoji dalších komplikací z nedostatečně léčené nemoci. Prospektivně získané informace o rizicích spojených s dlouhodobou medikamentózní léčbou refluxní nemoci jsou raritní. V této práci jsou podrobně popsány aktuální poznatky o rizicích terapie a komentovány spolu s vlastními daty získanými během prospektivního sledování pacientů s refluxní nemocí jícnu během mnoha let.

### 1.1. Refluxní nemoc jícnu

Refluxní nemoc jícnu (RNJ) je charakterizována přítomností opakovaných obtěžujících potíží spojených s návratem žaludečního obsahu do jícnu nebo výše (do hltanu, dutiny ústní a dýchacích cest) a/nebo výskytem poškození sliznice a/nebo vývojem komplikací.<sup>1,2</sup> Spektrum příznaků sahá od občasných obtíží ve vazbě na výjimečnou dietní zátěž až po prakticky denní problémy jícnového i mimojícnového charakteru. Obávanou komplikací dlouhodobého refluxu je vývoj adenokarcinomu jícnu v terénu metaplastické sliznice tzv. Barrettova jícnu. Jícnové symptomy mohou být typické – pálení žáhy (pyróza) a regurgitace i atypické – nejčastěji jako bolesti na hrudi, dyskomfort, říhání, bolesti v epigastriu a nauzea. Poškození jícnu vlivem refluxu je popisováno jako endoskopicky zřetelná refluxní ezofagitida na jejímž podkladě se mohou vyvíjet další komplikace – porefluxní stenóza, Barrettův jícen a adenokarcinom. Mimo jícen se reflux může projevat jako kašel, laryngitida, astma, bolesti v krku, zahlenění, dentální eroze či poruchy spánku.<sup>3,4</sup>

Refluxní potíže se vyskytují u 10-25 % evropské dospělé populace.<sup>5</sup> Mnoho pacientů s typickými refluxními symptomy má zavedenu empirickou léčbu pomocí inhibitorů protonové pumpy (IPP) bez dalšího vyšetřování. Tzv. terapeutický test může svědčit pro přítomnost RNJ, pokud dojde po několika týdenním podávání IPP k významnému omezení typických refluxních potíží. U mimojícnových projevů je většinou odpověď opožděná až do 2 měsíců. Specificita

testu pro potvrzení refluxní nemoci jícnu není vysoká (24-65 %) a léčbou lze ovlivnit i jiná acidopeptická onemocnění.<sup>6,7</sup> Přesto je empirická léčba IPP dle mnoha guidelines doporučována jako iniciální krok o typických symptomů z důvodu jednoduchosti, rychlosti a finanční nenáročnosti oproti podrobnému vyšetřování.<sup>1,8</sup> Pozitivní symptomová odpověď na medikaci může nepochybně vést k nadměrnému, a ne vždy opodstatněnému stanovení diagnózy RNJ a někdy též k nepřiměřenému chronickému podávání IPP. Výtěžnost endoskopického vyšetření horní části trávicího traktu u osob s typickými refluxními příznaky není velká a v mnoha odborných doporučeních je limitována jen na situace nedopovídající na empirickou léčbu nebo při výskytu tzv. alarmujících příznaků (dysfagie, odynofagie, váhový úbytek, anémie a známky krvácení, opakované zvracení), které mohou svědčit pro závažnější onemocnění. Pro přítomnost RNJ svědčí nález slizničních změn – refluxní ezofagitidy, peptické stenózy nebo Barrettova jícnu. Endoskopicky zřejmá hiátová hernie pravděpodobnost diagnózy podporuje. Je-li endoskopický nález v jícnu a kardií normální, pak k potvrzení nebo vyloučení RNJ endoskopie nijak nepomůže.<sup>7</sup> Opakování endoskopie má význam ke kontrole hojení závažné refluxní ezofagitidy po alespoň dvouměsíční léčbě nebo k vyšetření pacientů s přetrvávajícími či progredujícími potížemi. V dlouhodobém sledování pacientů s refluxní nemocí jícnu se pravidelná endoskopická dispenzarizace nejeví příliš přínosná, pokud nedoje ke změně a vývoji nových potíží. Endoskopický screening na přítomnost Barrettova jícnu není obecně akceptován, ale měl by být zvažován u osob starších 50 let s letitou anamnézou refluxních potíží, zvláště při přítomných dalších rizikových faktorech jako mužské pohlaví, kouření a obezita, pokud dosud nebyli vyšetřeni a adekvátně léčeni.<sup>9,10</sup> U pacientů, kteří nedopovídají na standardní léčbu nebo mají atypické symptomy s nejistou souvislostí s refluxem a tam, kde objektivní měření přítomnosti či nepřítomnosti refluxu napomůže další strategii diagnostiky i léčby, mohou být využity další specializované vyšetřovací metody. Měření hodnoty pH v distálním jícnu během dne i noci pomocí nosem zavedeného tenkého katetru je součástí ambulantní pHmetrie. Patologický reflux do jícnu je definován jako pokles pH pod 4,0.<sup>11</sup> Komplexnější metodou, která umožní posoudit výšku šíření refluxátu a měření i tzv. slabě kyselých (pH 4-7) a nekyselých epizod (pH>7) refluxu, je kombinovaný záznam jícnového pH společně s intraluminální impedancí. Důležitější, než samotná kvantifikace refluxu bývá korelace výskytu potíží s refluxními epizodami. Ve vybraných případech atypických potíží a před antirefluxní operací je indikováno vyšetření motility jícnu manometrií s vysokým rozlišením.<sup>7</sup> K prokázání výskytu refluxu do jícnu a do oblasti krku a dýchacích cest bylo v posledních letech vyvinuto několik dalších způsobů měření (detekce pepsinu ze slin,

přímé měření slizniční impedance, detekce žlučových kyselin, bezdrátové měření pH v jícnu, monitorace pH v oblasti orofaryngu, analýza vydechaného vzduchu a další).<sup>12</sup>

Na podkladě klinického zhodnocení a výsledků vyšetřovacích metod lze oddělit dvě podskupiny pacientů – refluxní ezofagitidu a neerozivní refluxní nemoc jícnu, kdy není v jícnu viditelná změna. Cílené testování na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* není v diagnostice a terapii RNJ rutinně doporučeno. Vyšetření by mělo být uváženo s tím, že případný pozitivní výsledek bude mít dopad na další terapii – bude realizovatelná eradikační terapie. U pacientů s RNJ to je v situacích, kdy povaha nemoci vyvolává potřebu dlouhodobé terapie inhibitory protonové pumpy nebo jsou přítomny další symptomy či onemocnění, u kterých hraje infekce roli. Přítomnost RNJ by neměla být překážkou, pokud je eradikace *H. pylori* indikována z jiného důvodu.<sup>13</sup> Předpokladem pro potřebu dlouhodobé léčby RNJ je nález těžší refluxní ezofagitidy (stupeň B-D dle Los Angeles klasifikace), recidivující potíže po snížení či vysazení medikace a přítomnost komplikací – Barrettova jícnu a porefluxní stenózy.<sup>12</sup>

## 1.2. Komplikace refluxní nemoci jícnu

**Barrettův jícen (BJ)** je definován jako endoskopicky viditelný segment metaplastické sliznice s potvrzenou intestinální metaplázií biopsicky. Vyskytuje se u 9-15 % pacientů s dlouhodobou RNJ.<sup>6,9</sup> Největším rizikovým faktorem pro vznik BJ je začátek frekventních refluxních potíží v mladém věku bez adekvátní terapie.<sup>14</sup> V terénu BJ může docházet ke kumulaci dysplastických změn a vývoji adenokarcinomu. Riziko vývoje adenokarcinomu v terénu BJ bez dysplazie je přibližně 0,12-0,6 % / rok a v přítomnosti dysplastických změn významně narůstá.<sup>15,16</sup> Nález Barrettova by měl být do jednoho roku verifikován novým vyšetřením a následně pravidelně sledován, byť dle aktuálních doporučení již toto časné opakování není vždy nutné.<sup>17</sup> U nedysplastického BJ je doporučena endoskopie s biopsiemi každých 2-5 let. Je-li detekována dysplazie, pak je doporučeno její ověření a případně intervence, nejčastěji endoskopická resekce viditelné abnormality sliznice v kombinaci s ablační technikou na ostatní metaplastickou sliznici.<sup>18</sup> **(tabulka 1)** Nejsou dostupná přesvědčivá data demonstrující, že antirefluxní operace u pacientů s BJ je z hlediska rizika vývoje dysplázie a karcinomu jasně lepší než léčba IPP.<sup>19</sup>

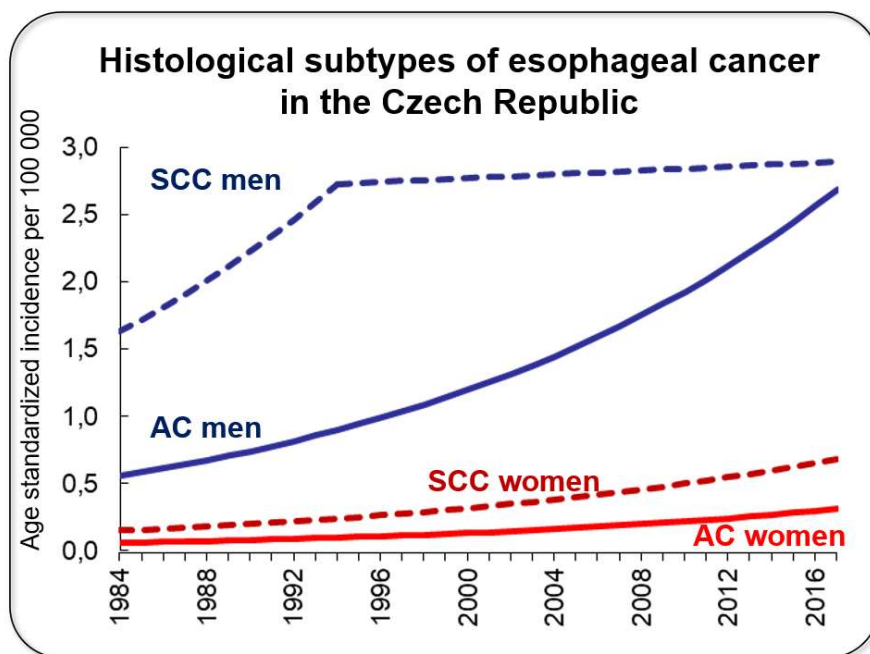
**Tabulka 1.** Doporučená dispenzarizace a intervence u pacientů s Barrettovým jícnem (sumarizováno dle <sup>9,17,18,20</sup>)

	Interval	Intervence
Nově zjištěný Barrettův jícen	Zvážit opakování endoskopie do 1 roku s pečlivým prohlédnutím sliznice a četnými biopsiemi	Trvalá antirefluxní léčba: IPP nebo antirefluxní operace
Barrettův jícen bez dysplázie	Endoskopie každých 3-5 let (u dlouhého segmentu >3 cm každé 2-3 roky)	Žádná
Barrettův jícen s dysplázií nízkého stupně (LGD)	Endoskopie každých 6-12 měsíců (ověření LGD na opakované endoskopii a specializovaným patologem)	Endoskopická eradikační terapie: Slizniční resekce případné viditelné abnormality a ablativní metoda (radiofrekvenční ablace, jiná v rámci studie) nebo endoskopické sledování
Barrettův jícen s dysplázií vysokého stupně (HGD)/ časný slizniční karcinom	Endoskopické sledování po 3 měsících jen výjimečně (přání informovaného pacienta)	Endoskopická eradikační terapie: Slizniční resekce případné viditelné abnormality a ablativní metoda (radiofrekvenční ablace, jiná v rámci studie) nebo ezofagektomie (výjimečně)

**Adenokarcinom jícnu** aktuálně představuje necelou polovinu nádorů jícnu v České republice (ČR). Dle recentně publikovaného článku autora lze pozorovat stálý trend pomalého nárůstu, včetně časných stádií s ročním procentním nárůstem cca 5%.<sup>21</sup> (**Obrázek 1**) Vzhledem k tomu, že přibližně jen jedna polovina adenokarcinomů jícnu je asociována s Barrettovým jícnem<sup>22</sup>, lze odhadovat, že teoreticky může být za rok diagnostikováno v ČR cca 100-150 pacientů s nádorem jícnu, pro něž je RNJ a BJ potenciálním onemocněním v pozadí. Ve srovnání s incidencí ostatních nádorů trávicího traktu představuje adenokarcinom jícnu relativně minoritní část s někdy až přehnanými obavami laické i odborné veřejnosti vůči závažnosti a častosti jiných nádorů.

**Obrázek 1.** Vývoj incidence zhoubných novotvarů jícnu v ČR dle základních histologických typů <sup>21</sup>

Legenda: SCC squamous cell carcinoma - spinocelulární karcinom, AC adenocarcinoma - adenokarcinom



**Peptická stenóza** je důsledkem extenzivního vazivového hojení závažného refluxního poškození jícnu. Vzniká na rozhraní tubulárního a dlaždicového epitelu v kardií, ale i na orálním okraji Barrettova jícnu.

Často se projevuje dysfagií či uvíznutím sousta, někdy i bez současných refluxních symptomů. Diferenciální diagnostika zahrnuje kromě nádorové infiltrace i eozinofilní ezofagitidu, achalázii nebo poleptání. Kromě dilatační terapie balonky nebo bužíemi je nutná pravidelná léčba IPP, často ve zvýšené dávce. U refrakterních stenóz nezbyvá než dilatace opakovat, případně lze přidat lokální injekci kortikoidu nebo zvážit zavedení biodegradabilního stentu nebo dočasné zavedení plně potahovaného metalického stentu.<sup>23,24</sup>

### 1.3. Principy terapie refluxní nemoci jícnu

Navzdory vnímání RNJ jako poruchy motility horní části trávicího traktu s nepřiměřeným „protisměrným“ pohybem obsahu ze žaludku zpět, má dominantní roli v terapii potlačení produkce kyseliny v žaludku pomocí IPP.

Důležitou součástí kontroly symptomů spojených s refluxem jsou režimová a dietní opatření. **(tabulka 2)** Lékaři jsou někdy opomíjena a pacienti zase nedodržována. O řadě z nich nejsou

jednoznačné důkazy, že zlepšují měřitelné parametry v léčbě RNJ.<sup>25</sup> Na druhou stranu v určitých klinických situacích a dle referencí od pacientů, je jejich dodržování spojeno se zlepšením řady potíží i bez medikace, zkrácením doby působení kyseliny v jícnu, zvýšením účinnosti jiné léčby a v řadě případů umožňují alespoň částečnou redukci medikace v průběhu dlouhodobé udržovací léčby.<sup>26,27</sup>

**Tabulka 2.** Režimová a dietní opatření pro podporu léčby refluxní nemoci jícnu

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ
Vyvarovat se pozdního večerního jídla (alespoň 3-4 hodiny před ulehnutím)
Vyvarovat se větší námahy a cvičení vedoucího ke zvýšení nitrobřišního tlaku po jídle
Redukce váhy (u obézních)
Omezení kouření
Elevace hlavové části lůžka k prevenci nočních potíží
Zlepšení podmínek pro spánek, neusínat na pravém boku
DIETNÍ OMEZENÍ
Vyloučení/omezení potravin a nápojů dle individuální snášenlivosti (kyselé, sladké, tučné pokrmy)
„rizikové“ potraviny
Čokoláda
Máta a pepermint
Cibule
Česnek
Alkohol, nejvíce víno
Sycené nápoje
Kofein – káva, silný čaj
Kynuté pečivo, více sladké a čerstvé
Větší porce tučných jídel

Farmakoterapie je nejčastějším a nejefektivnějším způsobem léčby většiny refluxních problémů. V posledních letech lze pozorovat změny v proporčním použití a časové následnosti jednotlivých typů medikamentů pravděpodobně v důsledku široké dostupnosti různých informací a doporučení u laiků i odborníků a uvolněním účinných léčiv do volného prodeje. Léčiva ze skupiny IPP jsou právem považována za nejefektivnější a nejrozšířenější. Přehled dostupných léčiv ze skupiny inhibitorů protonové pumpy a jejich dávkování je uveden v **tabulce 3**. Klinické rozdíly v léčbě RNJ mezi jednotlivými IPP jsou minimální. Dle srovnávacích prací a konsensuálních doporučení odborných komisí jsou jednotlivá léčiva ze skupiny IPP v léčbě refluxní nemoci jícnu srovnatelná a efektem velmi podobná v tzv. ekvivalentních dávkách.<sup>28-30</sup> Detailní analýza vycházející z dostupných studií, kdy bylo po opakovaném podání IPP měřeno intragastrické pH, ukázala lineární závislost doby zvýšení

pH > 4,0 s narůstající dávkou omeprazolu, ale s omezením na maximum 15,5 hodiny denně, zvýšení účinku při podávání ve dvou rozdělených dávkách IPP na maximum 21 hodin denně, bez dalšího navýšení efektu při podávání třikrát denně. Žádný z IPP v žádném hodnoceném dávkování nedokázal kompletně změnit intragastrické pH > 4,0 po celých 24 hodin.<sup>29</sup> Data na hodnocení rozdílů v dlouhodobé účinnosti mezi jednotlivými IPP chybí, vždyť maximální doba sledování v komparativních studiích použitých pro metaanalýzy byla 8 týdnů.<sup>31</sup> Potenciální benefit 40 mg esomeprazolu oproti ostatním IPP v léčbě těžších stupňů refluxní ezofagitidy bývá některými autory relativizován právě pro použití nesrovnatelně potentních dávek, kdy ekvivalentní dávka k 20 mg omeprazolu odpovídá spíše 20-30 mg esomeprazolu a ne více.<sup>29,32</sup>

**Tabulka 3.** Inhibitory protonové pumpy dostupné v ČR a jejich vliv na intragastrické pH při léčbě refluxní nemoci jícnu (upraveno dle <sup>29,30</sup>)

Léčivo	Obvyklé dávkování v léčbě RNJ (silně uvedeny ekvivalentní dávky)	% času, kdy bylo pH > 4,0 (zaokrouhlená střední hodnota v hodinách)	Střední pH při opakovaném dávkování	poznámka
omeprazol	<b>20 mg</b> 40 mg	45,5 ± 19,7 (11) 53,4 (13)	3,6 ± 0,1 4,6 ± 1,4	Nejrozšířenější, nejvíce klinických zkušeností
lansoprazol	<b>30 mg</b> 60 mg	48 ± 15,5 (12) 65 ± 18 (16)	3,7 ± 2,2 4,7	
pantoprazol	20 mg <b>40 mg</b> 80 mg	42 ± 23 (10) 43 ± 16 (11) 56 (13)	3,2 ± 1,7 3,6 ± 0,9 4,7	Nejméně interakcí, doporučený při užívání clopidogrelu
esomeprazol	20 mg <b>40 mg</b> 80 mg	53 (13) 62,5 ± 18 (15) 81 ± 24 (19)	4,1 4,4 ± 0,8 5,1	Účinek minimálně ovlivněn individuálním metabolismem
rabeprazol	<b>20 mg</b> 40 mg	51 ± 15 (12) 70 (17)	3,3 ± 1,1 4,9	

Iniciální dávka podávaná jednou denně ráno minimálně 4-8 týdnů může být v případě závažné ezofagitidy a/nebo přetrvávajících symptomů zdvojnásobena, případně rozdělena na další dávku před večerním jídlem. Při recidivujících nebo refrakterních potížích lze vyzkoušet i změnu IPP na jiný.<sup>33</sup> U vyšetřených pacientů s převládajícími atypickými a mimojícnovými symptomy je na zvážení začít rovnou s dvojnásobnou dávkou a symptomatický efekt hodnotit nejdříve za 2-3 měsíce. Přestože jsou úpravy dávkování a přechody mezi jednotlivými IPP u pacientů s přetrvávajícími nebo znovu vyjádřenými symptomy u pacientů s RNJ časté, nelze tuto praxi podepřít doporučeními vycházejícími z klinických studií. Zhojení refluxní ezofagitidy (kolem 85 % při standardní dávce IPP) je snadnější cíl než kompletní ústup symptomů (úspěch v 50-80 %), navíc podskupina pacientů s neerozivní RNJ je velmi heterogenní a v klinické praxi se bude překrývat s funkčními potížemi i jinými stavy, které budou na antirefluxní léčbu reagovat obtížně. Převážně z těchto důvodů je medikace IPP dle dostupných dat úspěšnější v léčbě refluxní ezofagitidy než u neerozivní refluxní nemoci.<sup>1,34,35</sup> Nedostatečný efekt obvyklé léčby může souviset i s nedostatečnou spoluprací pacienta v pravidelnosti a časování medikace.<sup>36</sup>

Lokálně působící látky (antacida i jiné) mají tradiční roli první pomoci při epizodickém výskytu refluxních potíží, ale nemohou mít dostatečný efekt v léčbě a prevenci refluxem vyvolaných slizničních změn a komplikací. Přesto je lze někdy alternativně využít při intermitentní symptomatické léčbě u pacientů s neerozivní RNJ nebo jako aditivní léčbu k IPP u refrakterních potíží.<sup>37</sup> Kombinace antacida s alginátem může potlačit jeden z mechanismů vzniku refluxu tzv. acid pocket – retenci obsahu kyselé povahy v proximální části žaludku postprandiálně.<sup>38</sup> Kombinace hyaluronátu a chondroitinsulfátu pro vytvoření slizniční bariéry může spolu s IPP synergicky ovlivnit perzistující refluxní symptomy.<sup>39</sup> Blokátory H<sub>2</sub> receptorů (ranitidin, famotidin) v posledním desetiletí významně ustoupily ze scény a jejich místo zůstalo v kombinaci s IPP u refrakterních potíží nebo při jejich intoleranci. Prokinetika (metoclopramid, domperidon, itoprid) mají historicky v našem regionu spojení s léčbou RNJ, ale při bližší znalosti důkazů o jejich efektivitě a racionální klinické preskripci je jejich přínos jen okrajový u selektovaných pacientů. V klinických studiích je jejich efekt srovnatelný s H<sub>2</sub> blokátory (H<sub>2</sub>B) a měřitelný vliv na dolní jícnový svěrač je minimální. Itoprid může mít přídatný efekt navíc k IPP u pacientů se zpomalenou evakuací žaludku. V léčbě mimojícnového refluxu lze pozorovat zlepšení některých symptomových skóre při léčbě prokinetiky, ale jejich doporučení jako účinné alternativy k nedostatečně fungujícím IPP je spíše přání, než realita.<sup>34,40</sup> Naděje vkládané do účinku léčiv inhibujících přechodné relaxace dolního jícnového svěrače a tím ovlivňující jiný refluxní mechanismus nebyly naplněny.<sup>41</sup>



## **2. Přehled stavu problematiky**

### **2.1. Indikace a benefity dlouhodobé terapie RNJ**

Vzhledem k chronicitě potíží je u mnoha pacientů indikována dlouhodobá terapie. Obecným cílem léčby je zlepšení symptomů onemocnění, zhojení slizničního poškození vyvolaného refluxem a prevence vývoje komplikací.

#### **2.1.1. Přínos terapie inhibitory protonové pumpy pro zhojení refluxní ezofagitidy**

Role žaludeční kyseliny na vzniku poškození jícnové sliznice a vzniku symptomů u RNJ je dobře poznána a krátkodobé podání IPP je velmi efektivní v léčbě ezofagitidy i symptomů. U komplikované RNJ dokáže dlouhodobá léčba IPP ve srovnání s H2B účinněji zabránit rekurenci ezofagitidy (80 % IPP vs 49 % H2B) a jícnových stenóz (46 % IPP vs 30 % H2B).<sup>42</sup> U nekomplikované RNJ (bez zjevného poškození sliznic) je důvod pro dlouhodobé podání IPP méně zřetelný. U pacientů, kteří dobře zareagovali na úvodní krátkodobou terapii a byli následně randomizováni do léčby on demand nebo podávání placebo, bylo po 6 měsících bez potíží 83 % při on demand a 56 % na placebo, jinak interpretováno znamená, že přibližně polovina pacientů potřebovala udržovací léčbu IPP, aby neměli obtěžující potíže.<sup>43</sup> Jiná metaanalýza ukázala, že z dlouhodobého hlediska je většina pacientů bez slizničního poškození nebo jen s lehkou refluxní ezofagitidou bez větších potíží na on demand léčbě i bez denního užívání léků. U těchto nekomplikovaných lehkých forem RNJ bylo ochotno zůstat v placebové větvi léčby i nadále až 50 % pacientů, aniž by věděli, že nedostávají účinnou medikaci.<sup>44</sup> Souhrnný pohled na symptomatické ovlivnění refluxních symptomů jícnových i mimojícnových podává komplexní přehledová práce od renomovaných autorů v oboru. Přínos léčby IPP je nejvyšší u refluxní ezofagitidy (60-70 %), snižující se u ovlivnění pyrózy a bolesti na hrudi (30-50 %), výrazně menší u zlepšení kašle (10-15 %) a obtížně dokumentovatelný u studií hodnotících přínos pro zlepšení astmatu (0 % nebo placebo bylo lepší).<sup>34</sup> Limitací většiny prací je dlouhodobost léčby posuzovaná v horizontu 6 nebo 12 měsíců. Po více jak 4 letech léčby RNJ v primární péči po vstupním vyšetření gastroenterologem, potřebovaly léčbu stále tři čtvrtiny pacientů.<sup>45</sup>

#### **2.1.2. Přínos terapie IPP pro prevenci peptické stenózy jícnu**

Stenóza jícnu jako komplikace RNJ se může vyskytovat až u 10 % neléčených pacientů s refluxní ezofagitidou. Je častější u starších pacientů a bývá asociovaná s hiátovou hernií, poruchou motility a delší expozicí jícnu kyselině zvláště v noci.<sup>46</sup> Chronický zánět může vést kombinací aktivních zánětlivých změn a indukované fibrózy ke vzniku stenózy. S narůstající

dobou zánětlivého dráždění přibývá fibrózních změn. I když dojde k odeznění zánětu po adekvátní terapii, může fibrózní složka přetrvávat, zúžení progredovat a způsobovat symptomy. Dostatečné potlačení refluxu může někdy dostačovat k odeznění dysfagie. Peptické striktury jícnu mohou vyžadovat i endoskopickou intervenci, nejčastěji dilataci, u refrakterních stenóz i s lokální injekcí kortikoidu nebo dočasné zavedení pokrytého metalického stentu.<sup>24,47</sup> Současná léčba RNJ pomocí IPP dokáže snížit riziko recidivy až o 40 %.<sup>48</sup>

### **2.1.3. Přínos terapie IPP pro pacienty s Barrettovým jícnem a riziko vývoje adenokarcinomu**

Pro pacienty s BJ a symptomy RNJ je terapie IPP jasně přínosná nejen k potlačení symptomů, ale i pro potenciální chemoprotektivní efekt ke snížení rizika vývoje adenokarcinomu jícnu<sup>9,20</sup>. U pacientů s BJ bez refluxních symptomů jsou IPP primárně předepisovány s cílem snížit riziko progresu do dysplázie a adenokarcinomu.<sup>49</sup> Při detailní analýze dostupných pramenů není překvapivě pro jasný benefit dlouhodobé terapie IPP mnoho vědeckých důkazů a některá práce přínos takové léčby zpochybňují. Systematický přehled a metaanalýza ukázala snížení rizika vzniku adenokarcinomu jícnu a/nebo těžké dysplázie při užívání IPP o 71% OR 0,29 (95% CI 0,12-0,79) s výraznějším efektem léčby delší jak 2-3 roky.<sup>50</sup> Multicentrická studie z Nizozemí ukázala snížení rizika vývoje neoplázie (adenokarcinomu a těžké dysplázie) s HR 0,21 (95% CI 0,07-0,66) a dlouhodobé užívání medikace a dobrá adherence k léčbě protektivní efekt ještě posílily.<sup>51</sup> Pozdější metaanalýza signifikantní benefit IPP na vývoj adenokarcinomu nepotvrdila s OR 0,43 (95% CI 0,17-1,08), nicméně výsledky jednotlivých zahrnutých studií jsou kontroverzní a autoři několikrát v diskusi zmiňují, že k vývoji nádoru může přispívat více tíže refluxu než užívání IPP a není jasná korelace mezi symptomy a kvantitou refluxu zvláště u pacientů s BJ.<sup>52</sup> Z pohledu chemoprolaxe by podávání IPP jednou denně u pacientů s Barrettovým jícnem mělo být dostatečné, navýšení na dávku dvakrát denně je doporučeno jen při nedostatečném potlačení refluxních symptomů nebo hojení ezofagitidy.<sup>53</sup> Nejvýraznější snížení cílového kombinovaného parametru rizika (těžká dysplázie, adenokarcinom jícnu a celková mortalita) bylo dosaženo v 9 let trvající studii AspECT u pacientů s BJ užívajících kombinaci vysoké dávky esomeprazolu (2x40 mg) a 300 mg kyseliny acetylsalicylové.<sup>54</sup> Na rozdíl od podávání IPP nebylo v souhrnné kohortové studii ze Skandinávie potvrzeno snížení rizika vývoje adenokarcinomu jícnu po chirurgické léčbě RNJ.<sup>19</sup> Jiná studie využívající populační databázi 838 755 pacientů z Anglie ukázala možné snížení rizika vývoje adenokarcinomu po antirefluxní operaci jen u pacientů s RNJ (HR 0,64, 95% CI 0,52-0,78), ale nikoliv u pacientů s BJ (HR 0,47, 95% CI 0,12-1,90) a autoři to komentují tím, že absolutní

redukce rizika nádoru je nízká a k případnému prokázání benefitu je potřeba obrovských počtů pacientů, navíc nebyl pozorován rozdíl oproti pacientům užívajícím IPP.<sup>55</sup> Antirefluxní operace má být u pacientů s Barrettovým jícnem zvažována ke zvládnutí nedostatečně kontrolovaných symptomů na medikamentózní léčbě, nikoliv jako metoda ke snížení rizika vzniku neoplázie.<sup>9</sup> Věk do 30 let v době počátku častých refluxních symptomů (více jak 1x týdně) je považován za nejvýraznější rizikový faktor vzniku BJ s OR 15,1 (95% CI 7,91-28,8). V téže studii autoři popsali i paradoxní nález zvýšeného rizika BJ u mladších osob s častými symptomy, kteří kdykoliv užívali IPP (bez zohlednění dávky a délky léčby) s OR 31 (95% CI 13,9-69,7). V diskusi tento nález hodnotí jako možný matoucí faktor (confounding), kdy právě indikace léčby IPP byla u pacientů s BJ častější.<sup>14</sup> Lze sumarizovat, že přínos terapie IPP pro vznik BJ a adenokarcinomu je velmi pravděpodobný alespoň u části pacientů s RNJ, přesto na populační úrovni zatím nelze žádný vliv mezi narůstajícím užíváním IPP a změnou trendu ve výskytu adenokarcinomu jícnu pozorovat.<sup>21</sup>n

#### **2.1.4. Jiné možnosti léčby**

Chirurgický antirefluxní výkon – převážně laparoskopická plastika bráničního hiátu s fundoplikací, je obvykle považován za náhradu i za záchrannou léčbu v případě nedostatečného efektu medikamentózní terapie RNJ. Nicméně nejen v našich podmínkách potenciálních kandidátů pro operaci v posledním desetiletí ubývá.<sup>56</sup> Dle osobní zkušenosti autora a komunikace se spolupracujícími chirurgy jsou počty operovaných pacientů pro RNJ méně jak poloviční oproti situaci na počátku tisíciletí. Někteří pacienti volí operaci z důvodu obtíží či obav spojených s užíváním léků. Většinou je výkon zvažován pro přetrvávající symptomy – převážně regurgitace při současné hiátové hernii a pro nedostatečné ovlivnění refluxu vysokými dávkami IPP dokumentované pomocí specializovaného měření (zvláště přetrvávající nekyselý reflux). Srovnávací randomizované studie mezi medikamentózní a chirurgickou terapií RNJ ukazují na podobnou účinnost a bezpečnost s mírně vyšší efektivitou operace na regurgitační potíže.<sup>57</sup> Atypické a mimojícnové symptomy jsou i operací ovlivněny méně úspěšně. Hlavní limitací chirurgické léčby z dlouhodobého hlediska je zřejmě to, že 17- 43 % pacientů se v letech po operaci k lékům vrací.<sup>58</sup> Rozvíjející se technologie laparoskopické implantace magnetického prstence (MSA) kolem kardie (systém Lynx)<sup>59</sup> nebo implantace stimulátoru dolního jícnového svěrače generujícího elektrické impulsy<sup>60</sup> ukazují zajímavé krátkodobé výsledky u selektovaných nemocných, ale na dlouhodobou efektivitu a hodnocení výhod oproti standardní léčbě bude nutno vyčkat. Je možné, že nedosáhnou většího rozšíření, stejně jako

mnoho endoskopických endoluminálních metod, které byly v průběhu posledních 20 let opakovaně nadšeně zaváděny a pak postupně zatraceny pro nenaplnění očekávaného benefitu.<sup>61,62</sup> Využití fyzioterapie a cílené dechové rehabilitace v léčbě RNJ s cílem posílit aktivitu bránice na zvýšení tlaku dolního jícnového svěrače a zlepšení antirefluxní bariéry může příznivě ovlivnit některé symptomy RNJ i snížit potřebu medikace.<sup>63,64</sup> Dosud publikované výsledky a různorodost jednotlivých technik zatím nemohou vést k zařazení fyzioterapie do běžné praxe léčby RNJ, nicméně vzhledem k absenci nežádoucích účinků ji lze u pacientů s refrakterními potížemi vyzkoušet.

## **2.2. Rizika léčby RNJ, východiska pro vlastní práci**

Léčiva používaná pro terapii RNJ jsou obecně považována za velmi bezpečná a vhodná pro dlouhodobou terapii. Nežádoucí účinky se dají rozdělit na akutní, které se vyskytují u 1-5 % uživatelů. Patří mezi ně dyspepsie, bolesti hlavy, alergie, průjem a zácpa. Nežádoucí účinky jednotlivých IPP by se teoreticky neměly lišit, neboť rozdíly v chemické struktuře a mechanismu účinku mezi jednotlivými léčivy jsou minimální. Dle dosavadních poznatků nelze hodnotit, zda relativně delší a o něco účinnější působení IPP tzv. druhé generace esomeprazolu a rabeprazolu, které je někdy zmiňováno ve snaze o podporu jejich používání a preferenční indikaci u RNJ, by mohlo být též podkladem pro výraznější nežádoucí účinky.<sup>31</sup>

Dlouhodobé užívání antacid založených na vápníku a bikarbonátu je spojeno s rizikem hyperkalcémie, renální dysfunkce a nefrolithiasy při tzv. milk alkali syndromu, známého od 20. let 20. století, kdy mléko a bikarbonát byly základem terapie peptického vředu.<sup>65</sup> Výjimečně se lze i dnes setkat s pacienty, kteří z různých důvodů nenavštíví lékaře a dlouhodobě své potíže řeší požíváním nadměrných dávek antacid. Při lékařem vedené terapii by tento stav již neměl nastat.

Po stažení prokinetika cisapridu z trhu pro riziko vývoje závažných arytmií při prodloužení QT intervalu, omezení doporučené preskripce metoclopramidu na jeden týden<sup>66</sup>, je v dlouhodobé terapii u některých pacientů podávána jen jedna prokineticky působící látka - itoprid. V literatuře je minimum dokladů o jeho efektivitě v léčbě refluxní nemoci jícnu, včetně dlouhodobé. Potenciální nežádoucí účinky lze odvodit z indikace pro funkční dyspepsii, průjem, nauzeu a břišní dyskomfort, a z dostupných údajů v souhrnu informací o přípravku.<sup>67</sup>

Od zavedení účinné medikamentózní léčby potlačující tvorbu kyseliny v žaludku došlo k významnému úspěchu v ovlivnění refluxních symptomů, navození hojení slizničního

poškození jícnu a snížení výskytu komplikací RNJ a s tím spojené potřeby zdravotní péče včetně hospitalizací. Významná část pacientů však potřebuje k udržení optimálního stavu medikaci IPP dlouhodobě. Návrat potíží či recidiva slizničních změn po vysazení medikace se vyskytuje až u 70 % nemocných během jednoho roku.<sup>68</sup> Symptomatické zhoršení při vynechání IPP je pro mnoho osob důvodem k dodržování pravidelného užití zavedeného léčiva. S narůstající délkou užívání účinné medikace vyvstávají otázky, nakolik je dlouhodobá léčba bezpečná a zda nemůže být zatížena významným rizikem nežádoucích účinků. Diskuse na toto téma probíhá mezi lékaři a pacientem, i mezi jednotlivými odborníky navzájem. S širokou nabídkou informačních zdrojů je spíše vzácné, že téma bezpečnosti dlouhodobé léčby IPP není pacientem s obavami dotazováno. Informování o aktuálním vědeckém poznání srozumitelnou formou může představovat i nemalou časovou zátěž v ambulantní práci. V roce 2010 jsme v souvislosti s narůstajícím zájmem o problematiku dlouhodobé bezpečnosti léčby IPP publikovali první přehledný článek v českém písemnictví.<sup>69</sup> Od té doby došlo k podstatnému rozšíření poznatků.

Ve srovnání s jinými důvody pro preskripci IPP jsou recidivující symptomy, poškození jícnu a prevence vývoje komplikací jasnými a dobře dokumentovanými stavy s prokázaným benefitem dlouhodobé medikamentózní léčby. Ani alternativní možnosti léčby RNJ, včetně antirefluxní operace, nemusí vždy umožnit trvalé vysazení medikamentů. Proto je refluxní nemoc jícnu dobrou modelovou skupinou na prospektivní posouzení výskytu rizik u dlouhodobého podávání IPP.

### **2.2.1 Metodické přístupy k hodnocení rizik IPP**

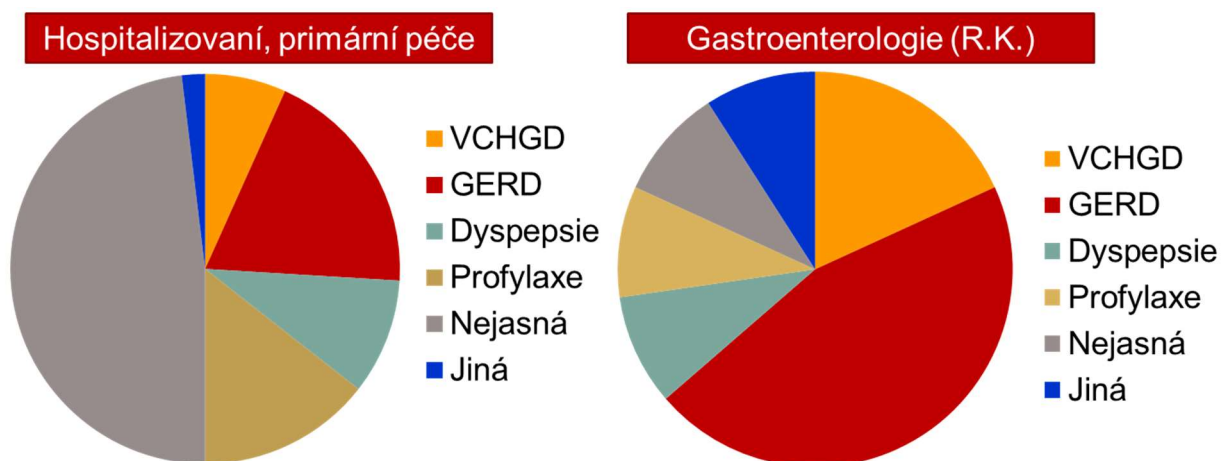
Většina informací, které byly a pravděpodobně budou na toto téma publikovány, pochází z retrospektivní analýzy vybraných dat z velkých databází z několika málo vyspělých zemí. Závěry o nežádoucím vlivu IPP jsou obvykle generalizovány bez zohlednění indikace léčby, přesnější charakteristiky pacientů a prospektivního posouzení změn ve vztahu k onemocnění, pro které je pacient léčen. Tyto retrospektivní observační studie čítající i více jak milion pacientů, přesto nemohou odpovědět na otázku kauzality mezi IPP a sledovaným rizikem. Metoda multivariační analýzy a využití propensity score matching dokáží částečně eliminovat zkreslující faktory, přesto lze předpokládat, že zůstává mnoho dalších vlivů, které nejsou zohledněny. Uživatelé IPP bývají starší, nemocnější a užívají více léků z mnoha různých důvodů. U málo četných jevů, kam rizikové události spojené s užíváním IPP patří, je relativní riziko (RR) tj, poměr incidence v exponované skupině vůči incidenci ve skupině kontrolní, číselně blízké poměru šancí (odds ratio, OR), které vychází z poměrů šancí v experimentální a

kontrolní skupině. Při předpokladu známého relativního rizika a s využitím znalosti incidence jevu v populaci lze odhadnout příspěvek sledovaného faktoru ke zvýšení rizika (tzv. populační atributivní frakci v % a další parametry).<sup>70</sup> Nicméně bez znalosti incidence analyzované události v kontrolní populaci (tj. v případě IPP informace od dostatečného počtu osob bez této léčby) a možném zkreslení při hodnocení jen výběrové kohorty (např. pacientů s určitým onemocněním) nelze je volně zaměňovat. Případné další odvozené parametry jako atributivní riziko, populační atributivní riziko, populační atributivní frakce a ukazatel number needed to harm (NNH), (tj. počet osob, které musí být exponovány rizikovému faktoru, aby došlo k výskytu jedné události) lze interpretovat vždy jen ve vyšetřovaném souboru, pokud není použit reprezentativní vzorek z celé populace. Vysoká číselná hodnota rizika (většinou 3 a více) zvyšuje pravděpodobnost kauzality, zatímco nižší riziko, které někdy vychází jen těsně za hranici statistické významnosti, může být spíše statistickým výsledkem než klinicky relevantním parametrem. Vyjádření rizika pomocí relativních parametrů (OR, RR nebo hazard ratio (HR)) místo absolutních počtů NNH může být zavádějící a nadhodnocovat individuální ohrožení, zvláště když ke sledovanému jevu dochází vzácně.<sup>71,72</sup> Aby bylo možné nezpochybnitelně prokázat fakt, že IPP jsou přímo zodpovědné za nějaký komplikující jev, bylo by nutné hodnotit jen randomizované kontrolované studie. Uspořádat dostatečně velkou, dlouho trávající studii k detekování statisticky a zároveň klinicky významných komplikací mezi uživateli a neuživateli IPP je pravděpodobně nereálné.<sup>73</sup> K prokázání významu asociace lze využít široce akceptovaná kritéria sira Austina Bradforda Hilla, profesora lékařské statistiky v Londýně z roku 1965.<sup>74</sup> Věrohodnost vztahu mezi sledovaným faktorem a výskytem události je založena na síle asociace, biologické přijatelnosti mechanismu působení, časové souvislosti, konzistentnosti publikovaných dat, biologickém gradientu, soudržnosti s předchozími údaji, analogii s jinými procesy a specificitě účinku. Některé tyto principy lze dobře vysledovat ve studiích publikovaných o nežádoucích účincích terapie IPP, ale vždy jen parciálně a s absencí konsistentního příčinného mechanismu vzniku sledované události. K získání lepšího porozumění je vhodnější místo replikování epidemiologických asociací na retrospektivních databázích upřednostnit prospektivní pozorování a bližší zaměření na mechanismy v pozadí.<sup>75</sup>

Refluxní nemoc jícnu je z acidopeptických onemocnění právě nejvýznamnější indikací pro dlouhodobou terapii. Dle výběru souboru pacientů k hodnocení je rozložení indikací IPP velmi variabilní. Kromě refluxní nemoci jícnu bývá častým důvodem preskripce IPP léčba vředové choroby žaludku a duodena a prevence poškození sliznice žaludku a vývoje krvácení při užívání nesteroidních antiflogistik a antitrombotické medikace. Lze očekávat odlišné zastoupení

jednotlivých indikací IPP v primární péči, u hospitalizovaných osob a ve specializované gastroenterologické praxi. Příkladem rozložení indikací k dlouhodobé léčbě je srovnání literárních zdrojů s praxí autora.<sup>76,77</sup> (obrázek 2)

**Obrázek 2.** Zastoupení jednotlivých indikací IPP, srovnání literárních údajů z primární péče a neselektovaných hospitalizovaných osob a odhad na gastroenterologickém pracovišti autora



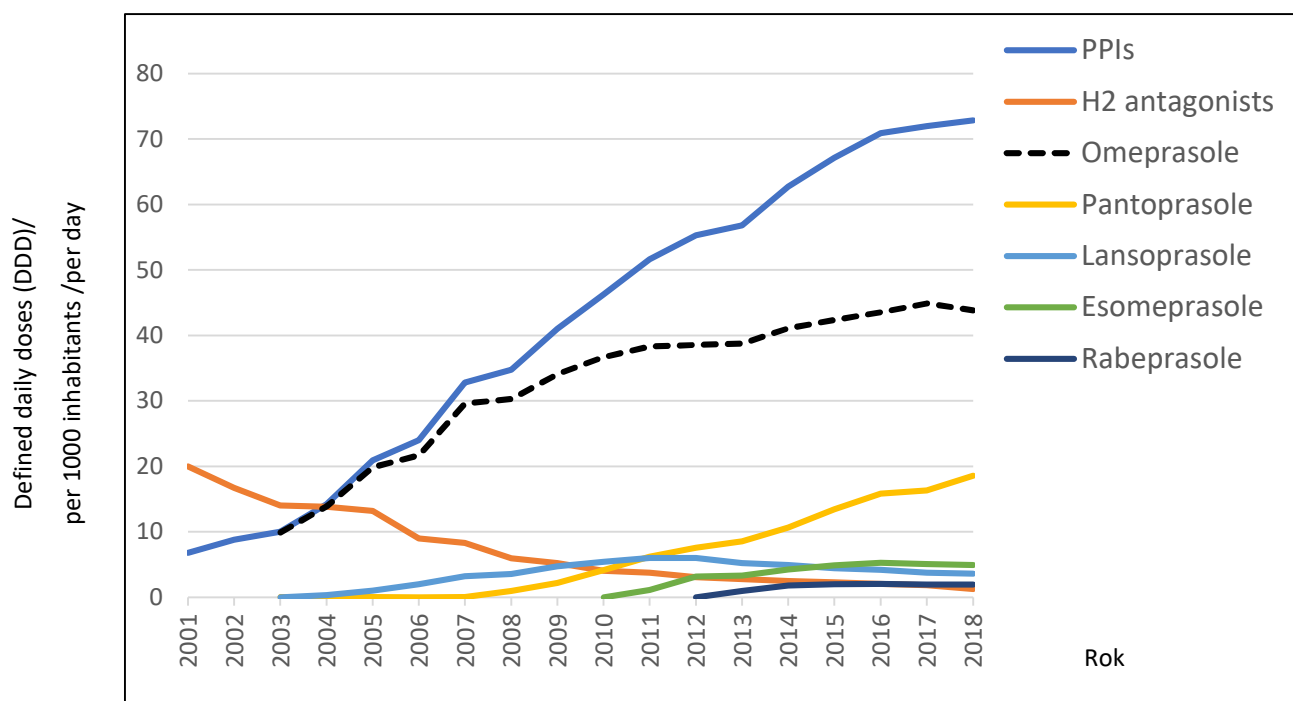
Nezanedbatelnou populaci osob užívajících IPP tvoří pacienti, u nichž přetrvává chronická medikace bez jasně definované klinické indikace jen na podkladě předchozích symptomů nebo dobře míněného preventivního úmyslu. Není výjimkou, že někteří pacienti (a někdy ani sami lékaři) nerozlišují jednotlivá onemocnění horního trávicího traktu, pro která jsou léčeni, a považují IPP za „léky na žaludek, protože jim někdy dříve bylo špatně nebo jim je některý lékař nasadil a vlastně neví proč“.

Narůstající výskyt refluxních potíží v populaci vyspělých zemí je v uplynulých desetiletích popisován a souvisí pravděpodobně se změnou životního stylu, nadváhou a socioekonomickými podmínkami, kdy je pozornost věnována i potížím a chorobám, které přímo neohrožují život. Ve srovnání s daty do roku 1995 byl pozorován cca 50% nárůst.<sup>5</sup> Recentně publikovaná práce hodnotící vývoj prevalence refluxu na většině světové populace ukázala v období let 1990–2017 nárůst o 18 %, nicméně při přihlédnutí k věku nebyla změna prevalence signifikantní.<sup>78</sup> Autoři hodnotí epidemiologický vývoj jak důsledek stárnutí a nárůstu světové populace. Stejně tak narůstá důvodů pro profylaktické podání při indikaci jiné rizikové medikace. Všechny tyto faktory vedou k progresivnímu nárůstu preskripce IPP

v populaci. Ve Spojených státech užívalo v roce 2017 IPP téměř 10 % dospělých s násobným zastoupením u starší populace.<sup>73</sup> Na Islandu byl kromě nárůstu prevalence užívání pozorován trend k použití vyšších dávek a dlouhodobého podávání.<sup>79</sup> Ve Francii bylo alespoň jedno balení IPP během roku 2015 předepsáno u téměř 30 % populace. Více jak polovinu představovalo současné podání s nesteroidními antiflogistiky a u třetiny uživatelů IPP nebyla dle autorů čerpajících z populační databáze zdravotních údajů identifikována jasná indikace.<sup>80</sup> Z uvedeného vyplývá, že pacienti s refluxní nemocí jícnu a jasně podloženou indikací dlouhodobé léčby IPP tvoří jen menší část souborů, ze kterých jsou data o potenciálních rizicích získávána.

Autor se spolupracovníky extrahoval podrobné údaje o distribuci IPP v ČR z veřejně dostupných zdrojů a popsal téměř třináctinásobný vzestup preskripce během posledních dvou dekad.<sup>21</sup> (**Obrázek 3**)

**Obrázek 3.** Distribuovaná léčiva ovlivňující tvorbu žaludeční kyseliny. V definovaných denních dávkách na 1 000 obyvatel. ČR, 2001–2018, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz),<sup>21</sup>





Přesto, že RNJ není jedinou indikací dlouhodobého podávání IPP, lze naprostou většinu dat o potenciálních rizicích zde aplikovat. Relativně přesně definovaná a většinou pravidelně sledovaná skupina pacientů s refluxními potížemi může být dobrou kohortou pro objektivnější posouzení reálných rizik, zvláště v kontextu přínosu versus rizika při vysazení medikace.

Žaludeční kyselina má důležitou roli v potlačení patogenních mikrobů a udržování minimální bakteriální nálože v horní části trávicího traktu. Podílí se na trávení bílkovin a usnadňuje vstřebávání nehemového železa, vápníku a vitamínu B12. Kyselé žaludeční prostředí usnadňuje vstřebání některých léčiv (itakonazol, thyroidální hormony, některá antivirotika). Potenciální interakce IPP s protinádorovými léčivy může mít teoretický dopad na výsledky léčby. Bylo referováno pravděpodobné snížení účinku kombinované terapie obsahující kapecitabin u pacientů s metastatickými nádory jícnu a žaludku asociované s horší prognózou.<sup>81</sup> Teoretické obavy z používání IPP u některých onkologických pacientů jsou vyvažovány potenciálním protinádorovým přínosem ve specifických situacích.<sup>82,83</sup> Pokud by pacient s chronickou symptomatickou RNJ byl onkologicky léčen, pravděpodobně nebude vysazení medikace IPP dobře tolerovat. Pro klinickou praxi bude zřejmě rozhodující individuální posouzení a empirický přístup.

Rizika při dlouhodobém potlačení tvorby žaludeční kyseliny mohou zahrnovat malabsorpci určitých látek z potravy a jejich karenci, oslabení přirozené bariéry kyselého prostředí v žaludku a následné bakteriální přerůstání a zvýšený výskyt infekcí.

Navzdory obavám o rizika spojené s potlačením produkce kyseliny, nejsou žaludeční šťávy při užívání IPP neutrální nebo alkalické. Samotné IPP totiž nevedou k úplnému potlačení tvorby kyseliny a po dosažení rovnovážného stavu po několikadenním podání dokážou udržet žaludeční pH > 4,0 po dobu cca 50 % tj. 12 hodin při dávkování jednou denně a při podání ve dvakrát denně cca 73 % tj. 18 hodin, přičemž medián dosažených hodnot pH se většinou pohybuje v rozsahu 3,5-4,5 i se zohledněním podávání 2x denně.<sup>29,30</sup> **Tabulka 3** Na rozdíl od pacientů s chronickou autoimunitní atrofickou gastritidou, u kterých je střední intragastrické pH 6,2 (4,6-7,0) a dopad absence kyseliny může být větší.<sup>84</sup> Při kombinaci atrofické gastritidy a refluxních symptomů se kyselý reflux do jícnu uplatňuje jen minimálně.

Dalším teoretickým rizikem je ovlivnění proliferace žaludeční sliznice a buněk podílejících se na její regulaci včetně endokrinní a parakrinní sekrece hormonů. U pacientů s chronickou gastritidou (nejčastěji *H. pylori*) může být potencován úbytek žlázek s přechodem do atrofie, byla pozorována hyperplazie enterochromaffin-like (ECL) buněk v žaludeční sliznici a

výraznější hypergastrinémie. Pod vlivem léčby PPI je popisován přesun antrálně predominantního typu gastritidy více do oblasti žaludečního těla.

### 2.2.2. Asociace léčby IPP a mikrobiomu, výskyt střevních infekcí

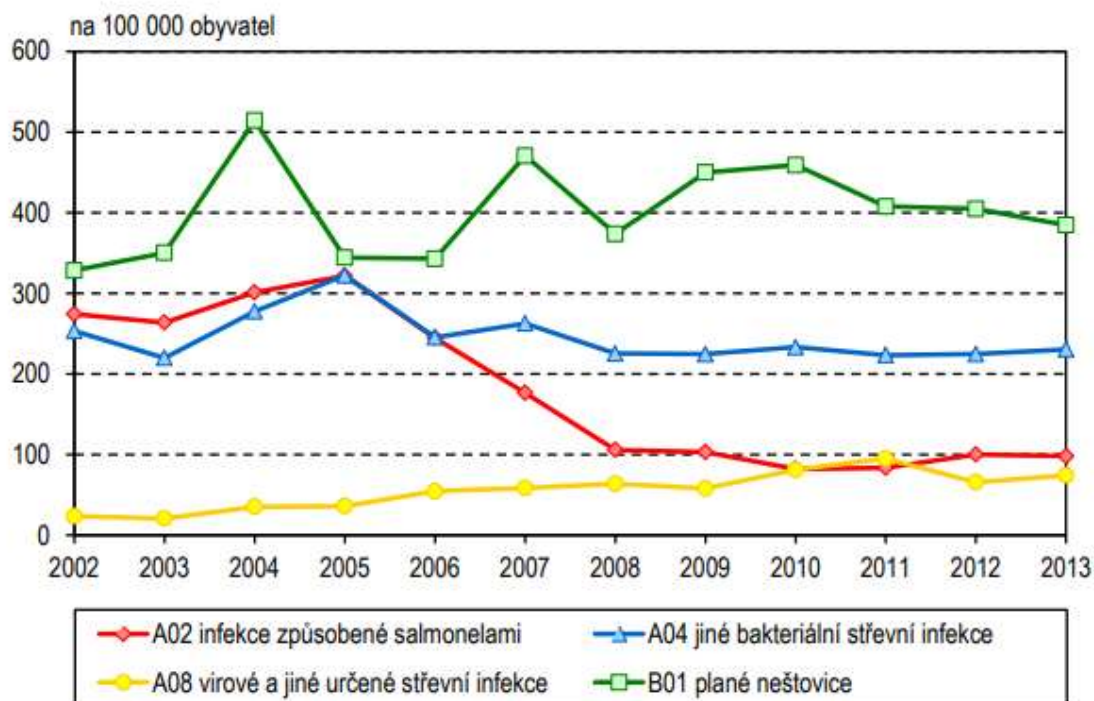
Hypochlorhydrie způsobená IPP usnadní přežívání některých mikrobů přijatých orálně, které se tak dostanou ve větším množství do dalších částí trávicí trubice a mohou vést ke změně gastrointestinálního mikrobiomu. Při léčbě IPP byl popsán zvýšený výskyt orálních bakterií ve stolici, zvýšení poměru *Firmicutes* k *Bacteriodes* a zvýšení či snížení jednotlivých bakteriálních druhů.<sup>85</sup> U zdravých dobrovolníků po 4 týdnech užívání 20 mg esomeprazolu bylo referováno zvýšení rodu *Streptococcus* ve stolici. Rozsah změny v mikrobiomu lze přirovnat ke změně vyvolané antibiotikem. Přesto nedochází k významnějšímu omezení druhové pestrosti. Užívání IPP vede k mírné alteraci mikrobiomu horní i dolní části trávicího traktu ve smyslu kolonizace distálnějších částí trávicího traktu mikrobioty z vyšších etáží. Nicméně klinická významnost pozorovaných i dosud nepopsaných změn je otazná a dosud nebyla demonstrován dopad na zdraví či další asociovaná rizika.<sup>86</sup> Ve dvou metaanalýzách byla staticky prokázána asociace IPP se syndromem bakteriálního přerůstání v tenkém střevě OR 2,28 (95% CI 1,23-4,20) a OR 1,71 (95% CI 1,20-2,43), přestože jednotlivé studie vycházely značně rozdílně.<sup>87,88</sup> Potenciálním následkem u pacientů s jaterní cirhózou je vyšší riziko encefalopatie a spontánní bakteriální peritonitidy.<sup>89,90</sup>

Mezi mikroby senzitivní na působení žaludeční kyseliny patří *Vibrio cholerae*, *Salmonella* a *Campylobacter*. Medikamentózní snížení produkce kyseliny tak může zvýšit riziko vývoje infekce. Přidatným mechanismem mohou být změny mikrobiomu a střevní permeability. Komunitně získaná střevní infekce *Salmonellou* nebo *Campylobacterem* je až 4krát častější při užívání IPP: OR 4,28 (95% CI 3,01-6,08), vyšší riziko je přítomno u vysoké dávky supresní medikace.<sup>91</sup> Absolutní počty jsou prakticky nezjistitelné, naprostá většina dat pochází z case control designu studií, kdy kontroly jsou vybírány z databází a párovány dle základních demografických údajů. Zvýšeným rizikem střevní infekce je zatíženo zejména požití potenciálně kontaminované potravy u cestovatelů. Pro cestování do rizikových oblastí Latinské Ameriky, Afriky a jihovýchodní Asie je doporučeno použití IPP redukovat na minimum.<sup>92</sup>

Data o incidenci střevních infekcí jsou relativně dobře dohledatelná, vzhledem k zavedenému povinnému hlášení. Incidence střevní infekce bakteriemi rodu *Salmonella* nebo *Campylobacter* byla v roce 2014 ve Spojených státech cca 30/100 000 obyvatel<sup>93</sup>, přičemž v ČR byla přibližně 10x vyšší kolem 300 případů na 100 000 obyvatel.<sup>94</sup> (**obrázek 4**) Při

předpokladu známého relativního rizika a s využitím populačního hlášení střevních infekcí lze odhadnout populační atributivní riziko na nárůst o 0,03 % - 0,2 % na pacienta a rok.<sup>77</sup>

**Obrázek 4.** Incidence střevních infekcí dle hlášení ÚZIS v letech 2002–2013 v ČR<sup>94</sup>



Zajímavou a kontroverzně přijatou prací byla retrospektivní kohortová studie čerpající z téměř 2 000 000 dat z primární péče. Když byla porovnávána incidence infekcí *Salmonella* a *Campylobacter* před a při užívání IPP ukázala, že samotný časový faktor zvyšuje výskyt střevní infekce a při jeho korekci nebyl mezi skupinami rozdíl. Autoři uzavírají, na vyšším výskytu střevní infekce se podílí právě jiné faktory v pozadí než medikace IPP.<sup>95</sup>

Řada observačních studií prokázala asociaci IPP s výskytem infekce *Clostridium difficile* (CDI). Na kyselinu jsou citlivé jen vegetativní formy *C. difficile*, zatímco spóry jsou kyselině odolné. Proto případná příčinná souvislost je pravděpodobněji v důsledku dysbiózy usnadňující vývoj infekce než samotným oslabením žaludeční bariéry. Z praktického hlediska je důležitý fakt, že na celkovém riziku vývoje CDI ve vztahu k užívání IPP OR 1,26 (95% CI 1,12-1,39) se dominantně podílejí infekce vzniklé za hospitalizace s OR 1,29 (95% CI 1,14-1,44). Komunitně získaná infekce nemá s IPP souvislost prokázanou OR 1,17 (95% CI 0,74-1,59).<sup>96</sup> Extrakcí dat z kohortových studií lze odhadnout absolutní riziko cca 0,8-1,4 % u IPP vs 0,3 %-0,8 % u osob bez IPP, ovšem bez zohlednění dalších faktorů použitých pro následnou adjustaci relativních rizik.<sup>96,97</sup> Rekurentní CDI se vyskytovala u uživatelů IPP v 22,1 % oproti kontrolám 17,3 % s OR 1,52 (95%CI 1,20-1,94).<sup>98</sup> Všechny práce upozorňují na opatrnou interpretaci

asociace, protože nelze spolehlivě posoudit ostatní přispívající faktory v observačním designu prakticky všech zdrojů.<sup>99</sup> O délce podávání a indikaci IPP ve vztahu k vývoji střevní infekce informace chybí.

### 2.2.3. Asociace léčby IPP a pneumonie

Vliv IPP na jiné infekce byl také rozsáhle zkoumán. Potlačení žaludeční kyseliny je hypoteticky považováno za faktor vedoucí k narušení rovnováhy mezi střevním mikrobiomem a nárůstem kvantity orofaryngeálních mikrobů, které mohou přispívat ke zvýšení rizika vzniku pneumonie, spolu s přímým ovlivněním polymorfonukleárů, cytotoxických T lymfocytů.<sup>100</sup> Observační studie ukázaly zvýšené riziko komunitně získané pneumonie v prvních týdnech od nasazení IPP, zatímco dlouhodobá léčba IPP nebyla s plicní infekcí asociována.<sup>101</sup> Opět to ukazuje na roli IPP jako markeru akutního stavu (zde infekce a úvodní léčbu nespecifických příznaků). Randomizovaná studie OBERON hodnotící profylaktické podání esomeprazolu nebo placebo k antiagregaci kyselinou acetylsalicylovou ukázala po 26 týdnech srovnatelný výskyt bronchopneumonie (1,9 % v placebové skupině vs 0,9 % u esomeprazolu).<sup>102</sup> Na základě dostupných informací nelze považovat podávání IPP za rizikové pro vývoj pneumonie.

Tak, jak narůstalo informací o potenciální rizikovosti IPP na vznik infekcí, bylo zkoumáno i podání IPP k profylaxi stresově indikovaného krvácení ze žaludku u kriticky nemocných. Podle recentních studií na desítkách tisíc pacientech v intenzivní péči nebyla prokázána asociace mezi IPP a výskytem infekcí krevního řečiště, bronchopneumonie ani *C. difficile*.<sup>103–105</sup>

Zcela aktuální téma infekce COVID-19 vedlo k mnoha analýzám o benefitu nebo riziku spojeném s podáváním různých léčiv. Inhibitory protonové pumpy nejsou výjimkou. Korejská studie zkoumala vliv IPP na vznik onemocnění a jeho průběh. Mezi 132 tisíci testovaných na SARS-CoV-2 bylo téměř 4800 pozitivních nálezů. Celkem 11 % vyšetřených mělo aktuálně IPP, 5 % mělo IPP v minulosti. Jakékoliv užívání IPP nebylo asociováno s vnímavostí vůči COVID-19 infekci, ale krátkodobé nasazení do 1 měsíce před testem bylo spojené s horším průběhem onemocnění (OR 1,77; 95% CI 1,29-2,04). Dle autorů studie je možným mechanismem vyšší virová nálož při kolonizaci žaludku a následná větší cytokinová bouře, která je zodpovědná za horší průběh. Absenci asociace u dlouhodobého podávání IPP vysvětlují snižujícím se dopadem na imunitu v čase a omezenou compliance s užíváním léků, které může vést ke slabší supresi kyseliny.<sup>106</sup> Jiná práce ze Spojených států poukázala na zvýšené riziko získání infekce COVID-19 u osob na IPP a to i v závislosti na dávce; IPP 1x denně (OR 2,15;

95% CI, 1,90–2,44) nebo 2x denně (OR 3,67; 95% CI, 2,93–4,60).<sup>107</sup> Několik komentářů jiných autorů poukazuje na možné metodické zkreslení a obtížnou interpretaci výsledků.<sup>108</sup> Z pohledu pacientů na dlouhodobé terapie IPP z důvodu RNJ aktuálně není důvod k obavám a záměrnému snižování dávky efektivní terapie, která je dostatečná ke kontrole symptomů.

## **2.2.4. Ovlivnění vstřebávání a metabolismu minerálů a vitamínů**

### **2.2.4.1. Vliv IPP na kosti, výskyt fraktur**

Od první přelomové studie popisující častější výskyt fraktur kyčle v souvislosti s užíváním IPP byly publikovány stovky dalších prací na toto téma, z toho nesčetně metanalýz a systematických přehledů. Původní práce Yang z roku 2006 popisovala zvýšené riziko fraktur kyčle dle užívání IPP z dat populace osob starších 50 let extrahovaných z databáze ve Spojeném království.<sup>109</sup> Adjustované riziko zlomeniny bylo 1.44 s 95% CI 1,30-1,59. U podskupiny pacientů s refluxní nemocí jícnu bylo riziko podobné, byť s výraznějším rozptylem OR 1,41 (95% CI 1,02 -1,94). Vyšší riziko bylo popsáno u vysokých dávek PPI s OR 2,65 (95%CI 1,80-3,90). Jako vysvětlující mechanismus asociace autoři uvažují dominantně o narušení vstřebávání vápníku. I při zohlednění dalších faktorů a komorbidit v analýze, autoři nevyklučují přítomnost ještě jiných zkreslujících faktorů, které mohou asociaci ovlivňovat.

Mechanismus působení IPP na kostní minerálový metabolismus není plně objasněn. Předpokládá se, že IPP mohou redukovat množství a denzitu kostní hmoty ovlivněním resorpce kalcia i prostřednictvím druhotné hypergastrinémie a následné hyperparathyreózy, která může zvyšovat kostní resorpci a snižovat kostní minerální denzitu. Mnoho vápenných solí (dominantně uhličitán vápenatý) je nerozpustných v pH neutrálním prostředí. V kyselém prostředí žaludku je vápník z nerozpustných solí uvolněn a teprve volné kalcium může být vstřebáno v tenkém střevě.<sup>110</sup> Narušení vstřebání vápníku není relevantní pro soli rozpustné ve vodě a vápník vázaný na proteiny v mléku a sýrech.<sup>111</sup>

Inhibitory protonové pumpy by mohly blokovat osteoklastickou vakuolární protonovou pumpu. Ta přispívá ke kostní resorpci acidifikováním prostředí poklesem pH v resorpční jamce pod osteoklastem a tímto k rozpuštění anorganické kostní matrix. Funkce těchto protonových pump může být in vitro inhibovaná omeprazolem, což by mohlo vést k menšímu kostnímu obratu, a následně zhoršené reparaci mikrofraktur a mikroarchitektonických defektů kostí. Názor, zdali jsou IPP schopny ovlivnit protonové pumpy v jiných tkáních se však v literatuře velmi liší a není obecně akceptován.<sup>112</sup>

Dopady dlouhodobého užívání IPP jsou z důvodu podobnosti částečně odvozovány od nálezů u pacientů s chronickou atrofickou gastritidou a perniciozní anémií.<sup>113</sup> Přesto jde o rozdílná onemocnění a změny vlivem medikace mohou kolísat dle aktuální dávky a compliance pacienta, na rozdíl od setrvalé hypoaciditidy, která s progredující atrofií progreduje.

V recentní prospektivní studii byl po dobu 6 měsíců srovnáván kostní obrat, kostní minerální denzita, parathormon a hladiny minerálů u postmenopauzálních žen léčených dexlansoprazolem, esomeprazolem a placebem. U jednotlivých podskupin pacientů nebyla prokázána signifikantní změna v laboratorních parametrech a kostní denzitě. Byl pozorován mírný nárůst markerů kostního obratu CTX-1 (C terminální cross link telopeptid kolagenu typu I) a PINP (1N terminálního propeptidu prokolagenu typu I) při půlročním užívání IPP, ale stále v normálním rozmezí. Autoři článku i publikovaného komentáře uzavírají, že žádný klinicky významný efekt IPP na kostní homeostázu nebyl zjištěn.<sup>114</sup>

Názory na rizikovost IPP vůči kostní tkáni a frakturám se stále vyvíjí. O kontroverzi problematiky svědčí i to, že při přípravě přehledové publikace jsme v roce 2016 obdrželi 4 rozdílné posudky recenzentů často s protichůdnými požadavky na úpravy textu a článek byl několikrát přepracován, přestože většina uvedených informací pocházela z důvěryhodných mezinárodně akceptovaných zdrojů.<sup>115</sup>

Metodologicky jsou používány tři hlavní principy hodnocení efektu IPP na kosti. Informace o zvýšeném riziku fraktur jsou založeny na pozorování asociace v epidemiologických studiích využívajících velké medicínské databáze, ze studií primárně určených na sledování pacientů s osteoporózou a její léčbou. Jen málo dat pochází z přímého prospektivního sledování uživatelů IPP, navíc s limitovanou délkou pozorování.

Zprvu výrazné obavy ze zlomenin, které vedly ke změně příbalové informace u všech léčiv ze skupiny IPP, byly v následujících letech zmírněny. Z dostupných dat totiž nelze spolehlivě odlišit, zda asociace IPP a výskytu zlomenin je kauzální nebo je užívání PPI jedním z markerů, který ukazuje na vyšší riziko. Je známo, že kostní denzitu ovlivňuje mnoho faktorů, zejména věk, pohlaví, BMI, kouření, rodinná anamnéza, příjem vitamínu D a vápníku a celá řada chronických onemocnění a léčiv. Zlomeniny jsou vázané na vyvolávající mechanismus a faktory, které mohou přispívat k riziku pádu, mohou výskyt poranění kostí ovlivnit. Metaanalýza z roku 2019 zahrnující 8 studií ukázala pozitivní korelaci mezi užíváním IPP a rizikem pádu u osob starších 65 let s OR 1,27 (95% CI 1,07-1,50).<sup>116</sup> Pozoruhodné bylo, že asociace byla výraznější u novějších prací, což je vysvětlováno stárnutím populace. Jen některé

práce byly adjustovány na přítomnost dalších léků a komorbidit. Z pohledu léčby RNJ, která je většinou zahájena v mladším a středním věku, nemá pravděpodobně výskyt pádů relevantní riziko pro dlouhodobou léčbu. Jen u limitované části pacientů ve vyšším věku je novou indikací pro podávání IPP refluxní nemoc jícnu, nejčastěji projevovaná refluxní ezofagitidou, regurgitací, krvácením nebo jinými komplikacemi. U většiny starších a hospitalizovaných pacientů je indikace IPP jiná než reflux.

Retrospektivní observační studie hodnotící výskyt zlomenin a infekcí byla provedena i na našem pracovišti.<sup>117</sup> Práce prezentovaná ve formě přednášky a abstraktu ukázala asociace mezi užíváním IPP a vyšším věkem, počtem další medikace a výskytem komorbidit. Ti, co užívali IPP déle jak 5 let, měli v průměru dalších 6 léčiv v pravidelném rozpisu. Pacienti medikující IPP déle než 1 rok měli vyšší výskyt fraktur (15 %), ale při prodloužené expozici riziko dále nenarůstalo (16 %). Výskyt osteoporotických fraktur u pacientů užívajících IPP déle jak 5 let nebyl signifikantně vyšší než u kontrol OR 1,33 (95% CI 0,85-2,19). Autoři analyzovali i indikace pro léčbu IPP. U ambulantních pacientů převažovala indikace pro refluxní nemoc jícnu (33 %), dále gastroprotektce při rizikové medikaci (12 %), dyspepsie (11 %) a vředová choroba (11 %). U hospitalizovaných byla nejčastější indikací gastroprotektce (21 %), vředová choroba v anamnéze (17 %) a reflux (11 %). Závěr studie poukázal na zvýšený výskyt fraktur a infekcí pozorovatelný při užívání PPI delším než 1 rok, bez ohledu na indikaci, a s dobou užívání dále nenarůstal. Lze předpokládat, že užívání PPI je spíše „ukazatelem“ celkového zdravotního stavu než příčinou specifických nežádoucích účinků.

Většina studií popisuje vývoj změn v relativně krátkém intervalu několika měsíců, maximálně let. Za nejspolehlivější pozorování dlouhodobé změny kostní denzity u uživatelů IPP je považována práce vycházející z kanadské multicentrické databáze pacientů s osteoporózou, kde byla dostupná data po 10 letech u více jak 4500 osob.<sup>118</sup> Multivariační analýza se zohledněním mnoha faktorů a komorbidit neprokázala signifikantní rozdíl ve změně kostní denzity v čase mezi pacienty s a bez IPP. Zajímavým zjištěním byla významně nižší vstupní denzita páteře a kyčle u uživatelů IPP ve srovnání s ostatními.

Bezpečnost dlouhodobé léčby IPP byla jedním ze sekundárních cílů velké randomizované studie COMPASS u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a ischemickou chorobou dolních končetin.<sup>119</sup> U 6 skupin pacientů randomizovaných dle nasazení kombinace kyseliny acetylsalicylové a rivaroxabanu nebo rivaroxabanu samotného společně s nebo bez 40 mg pantoprazolu byly sledovány nejvýznamnější nežádoucí účinky IPP (infekce *Clostridium difficile*, jiné střevní infekce, zlomeniny, pneumonie, žaludeční atrofie, demence, nádory,

diabetes a renální insuficience) po dobu průměrně 3 let. Mezi skupinami s pantoprazolem a placebem nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl ve sledovaných parametrech, s výjimkou častějšího výskytu střevních infekcí (1,4 % vs 1,0 %), (OR 1,33; 95%CI 1,01-1,75).

Prospektivní sledování kostních změn u pacientů s refluxní nemocí jícnu je ojedinělé. Autoři z Turecka zahrnuli 114 pacientů s RNJ a 110 kontrol do 8měsíčního sledování. Pozorovali mírné snížení T skóre páteře o  $0,23 \pm 0,42$  (95% CI 0,15-0,30) a T skóre femuru o  $0,1 \pm 0,4$  (95% CI 0,03-0,18).<sup>120</sup>

Dle aktuálního stavu poznání v roce 2020 nelze vyloučit, že užívání IPP je asociováno s mírně vyšším výskytem fraktur, nicméně příčinná souvislost je stále více nepravděpodobná a nelze spolehlivě posoudit všechny další faktory, které mohou výsledky zkreslovat. Recentní metaanalýzy popisují relativní riziko výskytu zlomeniny kyčle (RR 1,2; 95%CI 1,14-1,28), jakékoliv fraktury (HR 1,30; 95%CI 1,16-1,45) a zlomeniny obratlů (HR 1,49; 95%CI 1,31-1,68), tzn nárůst o 20-49 %.<sup>121,122</sup> Přesto nebyl prokázán vliv na kostní denzitu a pozorovaný výskyt zlomenin je udáván do souvislosti s komorbiditami a nižší BMD na vstupu při indikaci léčby IPP.<sup>123</sup>

#### **2.2.4.2. Vliv IPP na sérovou hladinu magnézia**

Zpočátku kazuisticky referovaným vzácným rizikem léčby IPP je hypomagnezémie.<sup>124</sup> Mechanismus vzniku hypomagnezémie není detailně znám, lze uvažovat spíše o idiosynkrastické reakci u disponovaného jedince, interferenci IPP s aktivním transportem magnézia přes intestinální stěnu díky inhibici specifických kanálů transient receptor potential melastin (TRPM) 6/7 a zvýšené ztrátě hořčíku střevem. Na pozadí chronických renálních ztrát magnézia, které jsou jen hraničně kompenzovány ve střevě, může nasazení IPP vést k narušení křehké rovnováhy. Je možné, že někteří jedinci jsou geneticky predisponováni k takové nežádoucí reakci. Homozygotní výskyt mutace TRPM6 se manifestuje těžkou hypomagnezemií spojenou s hypokalcémií, nezávisle na užívané medikaci.<sup>125</sup> O heterozygotní formě více nevíme, ale mohla by být asociována se zvýšeným rizikem hypomagnezémie za zátěžové situace, včetně medikace IPP. Byly zaznamenány případy závažné hypomagnezémie v souvislosti s podáváním IPP, kdy po vysazení léku se hladina hořčíku normalizovala. Těžká hypomagnezémie může být významné klinické dopady na vznik závažných arytmií a kardiovaskulárních příhod, svalovou slabost a vznik křečí. V observačních studiích se hypomagnezémie vyskytovala v 5-13 % pacientů z databází, u cca 10 % hospitalizovaných, těžká  $\leq 0,55$  mg/l u 0,5 % vyšetřených.<sup>126,127</sup> Několik observačních studií zpracovaných



v metaanalýze ukázalo mírnou, ale signifikantní asociaci mezi IPP a hypomagnezemií (RR 1,43; 95% CI 1,08-1,88).<sup>128</sup> Současné užívání kličkových diuretik je považováno za nejdůležitější přidružený faktor<sup>126</sup>, ve zvýšeném riziku jsou i pacienti s chronickým onemocněním ledvin. Pokud se tyto případy posoudí zvlášť, tak v obecné populaci je pravděpodobně riziko vzniku hypomagnezémie v důsledku užívání IPP velmi nízké.<sup>129</sup> Hypomagnezémie může vést k hypoparathyreoidismu, což vede ke snížené osteoblastické a zvýšené osteoklastické aktivitě.<sup>130</sup> Nízký perorální příjem magnézia je asociován s nižší kostní minerální densitou kyčle a celého těla, ale nebyla pozorována vyšší incidence fraktur. V roce 2011 na podkladě referovaných nežádoucích účinků vydal americký úřad FDA (The U.S. Food and Drug Administration) upozornění na asociaci IPP a hypomagnezémie s doporučením kontroly hladiny dle uvážení.<sup>131</sup> Vyšetřování hladiny magnézia před a v průběhu léčby IPP není rutinně doporučeno, mohlo by být smysluplné při přidružených onemocněních (chronické onemocnění ledvin, chronický průjem, malabsorpční syndrom, užívání laxativ, užívání diuretik) a u hospitalizovaných polymorbidních pacientů. Důležité je povědomí odborné veřejnosti o možném výskytu tohoto nežádoucího účinku a vyšetření hladiny při podezřelých klinických symptomech.

#### **2.2.4.3. Vliv IPP na metabolismus železa**

Jenom malé množství studií hodnotilo potenciální asociaci mezi dlouhodobým užíváním IPP a sideropenií. Data od minimálně 6 let léčených pacientů s Zollinger Ellisonovým syndromem neprokázala žádný vztah k zásobám železa nebo parametry spojenými s jeho nedostatkem.<sup>132</sup> Jediný významnější dopad byl pozorován u pacientů s hereditární hemochromatózou, kde užívání IPP vedlo ke snížení absorpci non-hem vázaného železa a snížení potřeby venepunkcí i z dlouhodobého hlediska.<sup>133</sup>

#### **2.2.4.4. Vliv IPP na vstřebávání vitamínu B12**

V populační studii ze severní Kalifornie bylo užívání IPP delší jak 2 roky spojené s vyšším výskytem deficitu vitamínu B12 (12 %) oproti kontrolní skupině (7,2 %).<sup>134</sup> Deficit B12 byl pozorován též u pacientů s Zollinger Ellisonovým syndromem vyžadující dlouhodobou terapii IPP.<sup>135</sup> Teoreticky může dojít ke sníženému množství vstřebeného vitamínu B12 při omezené nutriční nabídce. Hypochlorhydrie snížila vstřebání vitamínu B12 vázaného na proteiny, nicméně tato byla snadno upravitelná požitím kyselých nápojů ovocné šťávy i ředěné kyseliny solné.<sup>136</sup> Parietální buňky produkují vnitřní faktor potřebný pro vstřebání vitamínu B12 a vysoké dávky dlouhodobé léčby IPP by mohly ovlivnit i jeho množství. Stanovení hladiny vitamínu B12 se zdá vhodné u dlouhodobých uživatelů IPP zvláště ve vysokých dávkách nebo

v kombinaci s dietním omezením (u vegetariánů a veganů).<sup>137</sup> Potenciální deficit vitamínu B12 je však potřeba vnímat v kontextu populačního výskytu a v souvislosti s ostatními onemocněními, které mohou nedostatek též způsobovat (infekce *H. pylori*, kouření, abusus alkoholu, diabetes mellitus, demence, kouření, onemocnění štítné žlázy a malabsorpční syndromy spojené s postižením terminálního ilea).<sup>134</sup> Dyspeptické potíže jsou někdy přičítány i chronické atrofické gastritidě spojené s intestinální metaplázií a atrofií, kde je nedostatek vitamínu B12 přímo součástí obrazu onemocnění. Refluxní potíže se mohou u těchto pacientů přesto vyskytovat a být důvodem pro léčbu IPP, zvláště při absenci endoskopického vyšetření.

### **2.2.5. IPP a trofické změny žaludeční sliznice, polypy a nádory**

Podávání IPP vede ke změnám ve struktuře a funkci žaludeční sliznice. Suprese žaludeční kyseliny vede ke zpětnovazebné produkci gastrinu jako kompenzačního mechanismu ke stimulaci oxyntických žlázek k další produkci kyseliny. Výsledkem je zmnožení ECL buněk a hyperplázie a hypertrofie parietálních buněk. Vyšší frekvence vyčnívání (protrusion) a otoku parietálních buněk je referována už po jednom měsíci léčby omeprazolem.<sup>138</sup> Léčba IPP vede u *H. pylori* pozitivních osob k potlačení slizničního zánětu a jeho aktivity, ale zároveň k posunu distribuce zánětlivých změn v žaludku. U většiny pacientů, kteří jsou indikováni k léčbě IPP je *H. pylori* gastritida lokalizována dominantně v antru. S narůstající délkou podávání IPP dochází ke snížení stupně zánětlivých změn a bakteriální kolonizace v antru a posunu těchto změn do těla a fundu žaludku.<sup>139</sup> Předpokládá se, že dlouhodobé působení může vést až k postupné ztrátě oxyntických žlázek a rozvoji atrofické gastritidy s dalším snížením tvorby kyseliny s možnou kolonizací žaludku jinými bakteriemi (převážně z orální flóry) a hormonální dysregulaci v žaludeční sliznici. Hypochlorhydrie zvyšuje též výskyt nitritů v žaludku, což v kombinaci s přerůstáním některých bakterií může vést k produkci karcinogenních N nitroso sloučenin.<sup>140</sup> V důsledku přesunu gastritidy a kolonizace orálně může být při odběrech vzorků jen z oblasti antra, průkaz infekce *H. pylori* falešně negativní. To podporuje důvod pro hodnocení úspěšnosti eradikační léčby pomocí globálních testů.<sup>141</sup> Dle posledního konsenzuálního doporučení k infekci *H. pylori* (European Maastricht V / Florence consensus) je doporučeno zvážit eradikaci infekce u pacientů vyžadujících dlouhodobou léčbu IPP z důvodu zabránění vzniku změn na žaludeční sliznici a prevenci atrofie.<sup>13</sup> Mimo problematiku IPP víme, že *H. pylori* gastritida dominantně v těle je asociována se zvýšeným rizikem vývoje nádoru než antrum dominantní typ gastritidy. Na druhou stranu chronické podávání IPP bez přítomnosti infekce *H. pylori* nevede k významnějším zánětlivým změnám v žaludku ani rozvoji atrofie.<sup>142–</sup>

V průběhu terapie IPP bylo pozorováno zvýšení počtu ECL buněk ve sliznici, korespondující se zvýšením hladiny gastrinu a chromograninu A. U pacientů po laparoskopické antirefluxní operaci a s tím spojeném vysazením či alespoň snížením medikamentózní terapie bylo pozorováno snížení hustoty slizničních ECL buněk. V randomizované studii LOTUS zahrnující více jak 500 pacientů a srovnávající 5letou léčbu refluxní nemoci jícnu pomocí esomeprazolu nebo laparoskopické antirefluxní operace nebyl zaznamenán vývoj dysplastických nebo neoplastických změn ve sliznici.<sup>145</sup> Zkušený patolog je schopen jen na základě morfologického obrazu popsat polékové změny. Důležitým klinickým dopadem hyperplázie parietálních buněk je rebound fenomén, kdy po náhlém vysazení několikaměsíční terapie IPP dochází k nadbytečné produkci kyseliny provázené zhoršením refluxních symptomů.

#### **2.2.5.1. IPP a polypy žaludku**

U některých pacientů vede terapie IPP ke vzniku polypů z fundických žlázek (FGP), jejichž podkladem je cystická dilatace žláz ve sliznici fundu a těla žaludku. Pravděpodobným mechanismem je hyperplázie parietálních buněk, která vede k histologickým změnám a vzniku polypů, cystické degeneraci žlázek jako výsledku redukované žlázoové sekrece.<sup>138</sup> Na vzniku polypů se zřejmě nepodílí snížená acidita prostředí žaludku.<sup>146</sup> Polypy z fundických žlázek jsou nejčastějším typem polypů endoskopicky detekovaných v žaludku. Benigní epiteliální polypy jsou nalézány u 7- 23 % gastrokopovaných pacientů, v naprosté většině náhodně, bez doprovodných symptomů.<sup>147,148</sup> Kromě FGP se v žaludku vyskytují polypy hyperplastické, adenomy, vzácně polypoidní karcinomy, dále polypy neepitelálního charakteru, neuroendokrinní tumory a submukozní nádory, které mohou polypoidní vyklenutí sliznice podmiňovat. Výskyt žaludečních polypů je spojován mimo terapii IPP s chronickou gastritidou, s i bez infekce *H. pylori*. Riziko maligního potenciálu je nízké, ale za určitých okolností a jako součást polypózních syndromů může být významné. Endoskopické snesení je doporučeno u polypů symptomatických (nejčastěji v důsledku krvácení), polypů větších jak 1 cm a při výskytu dysplázie. Ke vzniku polypů může přispívat zánět žaludeční sliznice, proto je doporučováno kromě histologického vyšetření polypů vyšetřit i vzorky z okolní sliznice.<sup>148-150</sup>

Ve sporadických FGP (bez známého polypózního syndromu) byly popsány mutace genu beta kateninu, přičemž se mutace v jednotlivých polypech u jednoho pacienta lišily, což svědčí pro multifokální vznik a pravděpodobně minimální úlohu genetického pozadí.<sup>151</sup> U pacientů užívajících IPP byla mutace v polypech přítomna jen cca v 10 %.<sup>152</sup> Naopak jistá genetická spoluúčast provází vývoj FGP u pacientů s familiární adenomatózní polypózou (FAP) a mutací APC genu. U nich mohou být polypy mnohočetné a rizikové pro vývoj dysplázie. Relativně

nově poznáný polypózní syndrom GAPPS (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach) je charakterizovaný mnohočetným výskytem žaludečních polypů z fundických žlázek s rizikem vývoje dysplázie a familiárním výskytem karcinomu žaludku.<sup>153</sup> K odlišení sporadických polypů z fundických žlázek asociovaných s terapií IPP a geneticky vázaného syndromu lze použít některá empirická kritéria.<sup>154</sup> (**Tabulka 4**)

**Tabulka 4.** Charakteristiky odlišující hereditární a sporadické polypy z fundických žlázek

Legenda: F: fundus, T: tělo, A: antrum žaludku

	<b>Sporadické FGP</b>	<b>FAP/AFAP</b>	<b>GAPPS</b>
Počet	1-10-100	1-10-100	Více jak 100
Velikost	do 5 - (15) mm	Do 5 mm	5 – 10 – 25 mm
Věkový výskyt	30-70	20-60	15-40 let
Lokalita	T i distálně, F	F, T, A	F, T
Dysplazie	Vzácně LGD	LGD 25-50 %	Fokálně LGD, HGD, Ca
Riziko karcinomu	Žádné	Nízké	Vysoké
Vzhled	Stejně i různé	Stejně i různé	Stejně i různé

Vzhledem k závažnosti GAPPS má mnohočetný záchyt polypů, výskyt dysplázie ve FGP nebo karcinom žaludku v rodinné anamnéze vést k podrobnější analýze a zvážení genetického testování. Syndrom GAPPS je vyvolán mutací v promotoru APC genu a lze jej detekovat ve specializovaných genetických laboratořích i v ČR, kde se též vyskytuje.<sup>155-157</sup> V případě potvrzení GAPPS je při výskytu mnohočetných polypů, a zvláště při záchytu dysplázie pacientovi doporučováno provedení totální gastrektomie, což je výkon spojený i s dlouhodobou morbiditou a ovlivněním kvality života a rizikem nutričních deficitů. Klinicky může být někdy obtížné na pozadí četných nálezů FGP při gastrokopii odlišit potenciálně rizikové osoby pro genetické testování. Navíc někteří pacienti s GAPPS mohou potřebovat terapii IPP pro jiná onemocnění, nejčastěji refluxní potíže.

Všeobecně jsou FGP považovány za benigní, bez potenciálu progresu do malignity. Přesto jsou opakovaně reportována sdělení o výskytu dysplázie v terénu sporadických FGP.<sup>158,159</sup> Jen ve formě kazuistických sdělení jsou případy vývoje adenokarcinomu v terénu sporadických FGP bez hereditární polypózy.<sup>160</sup>

Kromě FGP typického vzhledu může dlouhodobá léčba IPP vést k viditelným změnám na žaludeční sliznici více difuzního charakteru, popisovaného jako leze podobné dlažebním kostkám (gastric cobblestone-like lesions).<sup>161</sup> Při cíleném zaměření a znalosti nálezu není jeho

výskyt až tak raritní. Japonští autoři popsali tento nález až u 35 % vyšetřených po minimálně 6měsíčním užívání IPP. Histopatologické změny zahrnují cystickou dilataci fundických žlázek (79 %), hyperplázii parietálních buněk (75 %) a cytoplazmatickou vakuolizaci (29 %).<sup>161</sup>

Předpokládá se, že FGP se vyskytují v minimálním množství (do 2 %) i v obecné populaci a při dlouhodobém užívání IPP jejich výskyt narůstá. Dle dostupné literatury je známá korelace mezi výskytem FGP a délkou léčby IPP a inverzní korelace s infekcí *H. pylori*.<sup>162</sup>

K tématu vztahu IPP a FGP byly publikovány v roce 2016 dva systematické přehledy a metaanalýzy. Tran-Duy analyzoval data z 8 studií zahrnujících 9 452 uživatelů IPP a 33 729 kontrol, s evidencí 413 pacientů na IPP s polypy, což představuje průměrný výskyt v 4,4 %. Studie byly dosti heterogenní, většina bez zohlednění další faktorů. Vypočítané vážené poměry šancí (OR) pro FGP byly 1,43 (95% CI 1,24-1,64) a 2,45 (95% CI 1,24-4,83) dle použitého fixního nebo náhodného modelu. Při hodnocení dle délky expozice IPP bylo pozorováno OR ve skupinách  $\leq 12$  měsíců 0,82 (95% CI 0,59-1,12),  $\geq 12$  měsíců 3,81 (95% CI 2,78-5,24) a  $>48$  měsíců 4,02 (2,49-6,48). Ve většině analyzovaných studií převažovali pacienti s refluxní nemocí jícnu. Žádná informace o výskytu dysplázie nebyla do publikace zahrnuta. Autoři uzavírají, že léčba IPP 12 měsíců a déle zvyšuje riziko vzniku FGP, zatím s nejasným klinickým významem.<sup>163</sup>

Druhá práce Martina zahrnula 20 publikací (včetně našeho abstraktu z kongresu UEGW) obsahující informace o 5 101 pacientech užívajících IPP a 35 117 kontrolách, se záznamem 734 pacientů na IPP s polypy, s vypočítaným průměrným váženým výskytem 15,1 % (95% CI 8,0-23,9 %). Naopak prevalence užívání IPP mezi pacienty s FGP byla 46,9 % (95% CI 23,3-71,3%). Metaanalýza prokázala zvýšené riziko FGP při užívání IPP obecně s OR 2,46 (95% CI 1,42-4,27) a při užívání alespoň 6 měsíců OR 4,71 (95% CI 2,22-9,99) nebo 12 měsíců OR 5,32 (95% CI 2,58-10,99). Mezi analyzovanými studiemi dvě popisovaly výskyt FGP u užívání IPP déle jak 5 let, s referovaným rizikem OR 3,8 (95% CI 2,2-6,7) u 599 pacientů<sup>164</sup> a OR 4,7 (95% CI 2,0-12,9) u 385 pacientů.<sup>165</sup>

Souvislost polypů z fundických žlázek s užíváním IPP je nejlépe dokumentovaná a nejsilněji vyjádřená ze všech potenciálních nežádoucích účinků dlouhodobé terapie.<sup>75</sup>

### 2.2.5.2. IPP, hypergastrinémie a nádory

Gastrin není jen hormon, co ovlivňuje žaludeční a střevní sekreci, ale má i růstový potenciál ke stimulaci proliferace, angiogeneze s vlivem na aktivaci autofagie a inhibici apoptózy. Inhibitory

protonové pumpy prostřednictvím potlačení produkce kyseliny stimulují zpětnovazebně sekreci gastrinu a snižují sekreci somatostatinu. Gastrin je po stimulaci jídlem uvolňován z antrálních G buněk lokalizovaných dominantně v antru. Parakrinně působící histamin z ECL buněk pod vlivem gastrinu se váže na H<sub>2</sub> receptory na parietálních buňkách a stimuluje je k produkci kyseliny.<sup>166</sup> Receptory pro gastrin (gastrin/CCK2, CCK2 a CCK-B) byly identifikovány v různých nádorech včetně adenokarcinomu žaludku a jícnu. Role gastrinu v kaskádě vedoucí ke vzniku žaludečního nádoru je teoreticky popsána a podložena dílčími specifickými pozorováními.<sup>167</sup> Přesto není jednoznačně obecně přijímána. Někteří autoři považují gastrinem stimulovanou proliferaci ECL buněk v terénu gastritidy za společné místo ve vývoji nádoru žaludku intestinálního i difuzního typu.<sup>168</sup> Nádory z ECL buněk byly častěji pozorovány ve zvířecím modelu u krys, při preklinických testech omeprazolu.<sup>169</sup> Tato skutečnost byla dlouho interpolována do humánní medicíny, ale v klinických studiích u lidí nebyla nijak potvrzena, přestože kazuistická sdělení na možnou souvislost ukazují.<sup>170</sup> Nelze přehlédnout, že na populační úrovni přibývá neuroendokrinních nádorů žaludku, byť absolutní počty jsou stále malé a nepředstavují významný podíl na celkových nádorech žaludku. Dle posledních dostupných dat je ve Spojených státech pozorováno až 15ti násobné zvýšení incidence NET žaludku během 20 let v intervalu 1973-2012, s referovanou incidencí cca 0,45 / 100 000 v posledních letech.<sup>171</sup> Při podrobném imunohistochemickém vyšetření vzorků sliznice od pacientů na dlouhodobé léčbě IPP pro refluxní nemoc jícnu s hypergastrinémií více jak 400 pg/ml nebyla prokázána žádná asociace mezi přítomnou hyperplázií ECL buněk a hladinou gastrinu, výskytem Ki67 pozitivních buněk a expresí CCK/B gastrinového receptoru. Autoři shrnují výsledky tak, že nic nesevčí pro vztah sekundární hypergastrinémie a vývoje neuroendokrinních nádorů.<sup>172</sup> Hodnocení vlivu IPP na vznik NET žaludku pocházejících z ECL buněk je tak stále obtížně metodicky zpracovatelnou problematikou s nejednoznačnými výsledky. Prokázání možné asociace a potencionání obav při terapii IPP nemůže být založeno dominantně na souhrnu popsaných kazuistik a teoretických mechanismů, přesto je seznámení s detailními podklady z pohledu studia bezpečnosti dlouhodobé terapie IPP přínosné pro poznání možných souvislostí.<sup>173</sup>

Elevace hladiny gastrinu nalačno je podmíněna fyziologickou regulací jako odpověď na snížení přítomnosti kyseliny v žaludku. Kromě změn vyvolaných působením medikace vede ke zvýšení též autoimunitní nebo infekcí *H. pylori* vyvolaná chronická atrofická gastritida nebo produkce gastrinu z ektopického zdroje neuroendokrinního nádoru. Klasický Zollinger Ellisonův syndrom je kromě četných peptických ulcerací provázen průjmy z nadměrné produkce kyseliny

postupující do dalších částí trávicího traktu.<sup>140</sup> Hlavní rozlišující faktor je hodnota žaludečního pH pod 2,0 při současné hypergastrinémii, což odliší stavy, kde je sekundární hypergastrinémie při hypoaciditě nepravděpodobná (**Tabulka 5**). Míra elevace gastrinu vyvolaná hypoaciditou je velmi variabilní. Normální hodnoty gastrinu v séru nalačno byly stanoveny jako dvě směrodatné odchylky nad průměrem naměřených hodnot u zdravé populace bez ovlivňujících faktorů, starší osoby mají hodnoty o něco vyšší, ale stále v definovaném fyziologickém rozmezí (většinou do 100 pg/ml).<sup>174</sup> Mnoho pacientů pravidelně užívajících IPP může mít gastrinémii v normálním rozmezí, zatímco jiní vyvinou výrazné zvýšení. K tomu mohou přispívat i další faktory jako současná přítomnost atrofické gastritidy a dle některých dat i délka podávání medikace.<sup>175</sup> Nelze vyloučit, že koncentraci gastrinu ovlivňuje i působení bakterií v žaludku, které spolu s dalšími vlivy mění žaludeční hormonální regulaci.

**Tabulka 5.** Příčiny hypergastrinémie, upraveno dle <sup>174</sup>

<b>Přetrvávající kyselé žaludeční pH (pod 2,0)</b>	
Gastrinom	Sporadický NET (Zollinger Ellisonův syndrom) nebo asociace s MEN typ I
Antrálně predominantní <i>H. pylori</i> pozitivní gastritida	
Obstrukce pyloru, zhoršená evakuace žaludku s dilatací antra	
Renální selhání	
Retinované antrum po žaludeční resekci	
<b>Zvýšené žaludeční pH</b>	
Chronická atrofická gastritida	Asociovaná s perniciozní anémií (autoimunitní) nebo s chronickou infekcí <i>H. pylori</i>
Poléková	IPP, H2 blokátory
Po vagotomii	

Hodnocení příčiny a závažnosti hypergastrinémie je někdy obtížné. Případná přítomnost, byť vzácného neuroendokrinního nádoru gastrinomu, nebo spoluúčast chronické atrofické gastritidy modifikují další léčebnou strategii. Kromě bioptického vyšetření žaludeční sliznice při systematickém odběru vzorků, zhodnocení ostatních změn a klinických projevů je někdy možné použít speciální testy- sekretinový a kalciový.<sup>174</sup> Po vysazení IPP dochází k normalizaci hodnot gastrinu na původní až po jednom týdnu. V některých případech je velmi obtížné zkontrolovat vývoj hladiny gastrinu po vysazení medikace, protože lokální nález nebo symptomy to neumožní. Společnost ENETS (European Neuroendocrine Tumour Society) doporučuje u významného klinické podezření na Zollinger – Ellisonův syndrom vysazení IPP

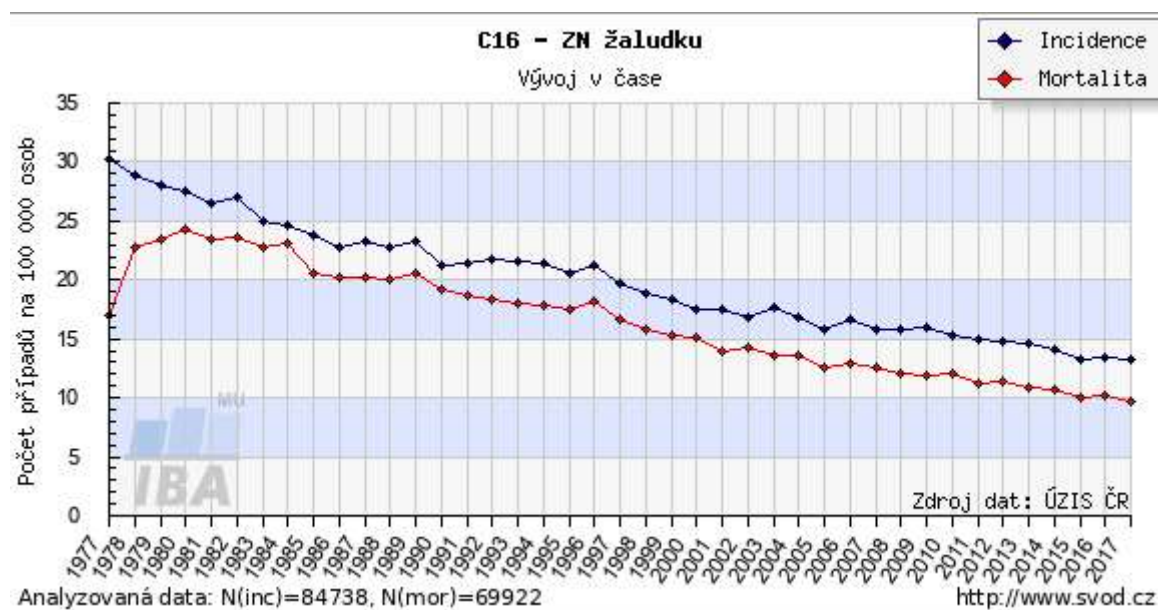
alespoň 1 týden před kontrolním měřením a pokrytí intervalu pomocí H2B. Vychází ze zkušenosti, že symptomy a klinické známky jsou obvykle pomocí H2B ovlivněny jen málo a stejně málo bude medikamentózně ovlivněno měření gastrinémie, při alespoň nějakém vlivu na snížení produkce kyseliny.<sup>176</sup> Při interpretaci hypergastrinémie je nutná znalost aktuální medikace a přítomnosti infekce *H. pylori*. Bylo popsáno, že některé diagnostické ELISA soupravy na stanovení koncentrace gastrinu v séru mohou vykazovat variabilní výsledky, a proto je vhodné interpretovat nálezy v kontextu srovnatelných podmínek a věrohodné certifikované laboratoře.<sup>177</sup> Gastrinom se též může vyskytovat v rámci mnohočetné neuroendokrinní neoplázie typu 1 (MEN1), kde bývá asociován i s hyperkalcémií. Gastrin hraje důležitou stimulační úlohu ve vývoji neuroendokrinních tumorů (NET) žaludku jak I. typu, kdy dochází k vývoji multifokálních ložisek v terénu autoimunitní atrofické gastritidy, tak i NET II. typu gastrinomu asociovaného s MEN1 syndromem. Předpokládá se, že mírné zvýšení gastrinémie v důsledku terapie IPP nemá na tento mechanismus výraznější vliv.<sup>140</sup>

Hypergastrinémie u pacientů dlouhodobě léčených IPP pro refluxní nemoc jícnu byla analyzována v metaanalýze a systematickém přehledu publikovaném v roce 2015 a zahrnujícím 1449 pacientů z 11 studií. Kromě jedné práce nebyly dostupné výsledky při léčbě IPP trvající déle jak 7 let.<sup>178</sup> Zvýšení průměrné hladiny gastrinu bylo referováno u všech prací v relativně širokém rozmezí od 1,3násobku do 2,9násobku vstupních hodnot před zahájením léčby. Odpovídá to zvýšení gastrinémie na úroveň 1 - 3násobku horního referenčního rozmezí (obvykle 100 pg/ml). Byla pozorována velká interindividuální variabilita. U 5 studií byly dostupné hodnoty z více měření v čase s možností porovnání vývoje v průběhu délky terapie. Výsledky byly ale nejednoznačné. Jedna observační studie na 150 pacientech prokázala postupné navyšování gastrinémie mezi 1. a 5. rokem léčby, zatímco jiné práce demonstrovaly stabilní hodnoty po 2 letech léčby bez další progresu. U pacientů s infekcí *H. pylori* byly hladiny gastrinu vyšší než u *H. pylori* negativních, ale bez statistické významnosti. Souhrnně autoři komentují, že hypergastrinémie u dlouhodobé léčby IPP je dosti variabilní, většinou dosahuje mírného zvýšení v rozsahu 100-500 pg/ml a většina studií ukazuje na stabilizaci hladiny gastrinu po 1–2 letech léčby IPP. Tento systematický přehled popisoval též nárůst hyperplázie a denzity ECL buněk o 8-52 % pod vlivem terapie IPP, vyšší u *H. pylori* pozitivních. Nebyl zaznamenán žádný případ dysplázie nebo neoplázie.<sup>179</sup> Recentní práce z Islandu u pacientů s refluxní ezofagitidou prokázala pozitivní korelaci mezi výškou gastrinémie a ženským pohlavím, dávkou IPP vztaženou na tělesnou hmotnost nebo tělesný povrch.<sup>180</sup>



Na základě podobných studií ani našich dat nelze objektivně hodnotit výskyt nádorů žaludku při dlouhodobé léčbě IPP vzhledem k jejich incidenci (v ČR cca 13 / 100 000 obyvatel v letech 2016-2017, tj. 1400 nových případů za rok) a malému počtu pacientů v zahrnutých souborech.<sup>181</sup> (obrázek 5) K získání alespoň 80% síly testování by bylo potřeba nejméně 20 000 pacientů pro hodnocení.<sup>179</sup>

**Obrázek 5.** Incidence a mortalita zhoubných novotvarů žaludku v ČR



Kromě hypergastrinémie se může na vzniku nádoru žaludku podílet změna žaludečního mikrobiomu.<sup>182</sup> Na druhou stranu eradikace *H. pylori* vede ke snížení rizika karcinogeneze téměř na polovinu a bývá provázena snížením gastrinémie.<sup>183</sup> Epidemiologické studie založené na populačních registrech ukazují možný vztah léčby IPP a rizika žaludečního i jícnového adenokarcinomu s rizikem 2-3,9krát vyšším. Retrospektivní kohortová studie na 63 000 pacientech po eradikaci *H. pylori* prokázala trvajícím zvýšením rizika vzniku karcinomu žaludku s HR 2,44 (95% CI 1,42-4,20) a s podobnými závěry je komentována a podpořena výsledky dalších prací. Autoři neopomněli zdůraznit, že riziko je převážně omezeno na osoby, co mají historii infekce *H. pylori* a že může existovat řada dalších faktorů jak riziko zvyšující (kouření, dieta, rodinná anamnéza) i potenciálně snižující např. chemopreventivním působením léků, které jsou často s IPP současně užívány (kyselina acetylsalicylová, metformin či statiny).<sup>184</sup> Nejen na podkladě takových studií je opakovaně je zdůrazňována opatrnost užívání vysokých dávek IPP a individuální posouzení indikace a rizikového profilu pro komplikace. Jiná část

odborné komunity zdůrazňuje, že kvalita důkazů o příčinné roli IPP na vznik nádorů jícnu a žaludku je velmi nízká a léčba IPP je ukazatelem rizika vzniku nádoru než kauzální faktor.<sup>77</sup> Výsledky dlouhodobého bioptického monitorování žaludečních změn v rámci randomizovaných kontrolovaných studií léčby refluxní nemoci jícnu IPP nebo antirefluxní operací neukázalo vývoj rizikových premaligních změn žaludku ani neuroendokrinních nádorů.<sup>142</sup> Dokonce na roli IPP v léčbě BJ a prevenci vzniku adenokarcinomu není jednoznačný pohled. Důvodem je pravděpodobně absence randomizovaných studií s větví bez medikace. Závěry dostupných observačních studií popisují protektivní, neutrální i riziko zvyšující vliv IPP.

Široké rozšíření IPP v populaci umožnilo provádět asociační studie na velkých vzorcích pacientů i na jiné nádory. Podle švédských autorů studujících téměř 800 000 osob je alespoň 6měsíční preskripce IPP spojena s dvojnásobným zvýšením incidence pankreatického karcinomu (standardized incidence rate SIR 2,22; 95%CI 2,12-2,32), a ještě více u mladších osob, zatímco H2B zvyšující efekt neměly. Autoři vysvětlují účinek dysmikrobií vyvolanou IPP, možnými dalšími neregistrovanými faktory jako kouření, obezita a diabetes mellitus případně hypergastrinemií.<sup>185</sup> Upozorňují na možnost přehlédnutí časných nespecifických symptomů u mladších osob a jejich empirickou léčbou. Z vnějšího pohledu na tuto studii je nápadné relativně velké zvýšení incidence u osob do 40 respektive 50 let věku, kde je absolutní počet nádorů v řádu jednotek či desítek a zkreslení dalšími vlivy nelze zřejmě dobře ošetřit. Stejní autoři publikovali práce popisující souvislost léčby IPP a zvýšení rizika nádorů jícnu: adenokarcinomu SIR 3,93 (95% CI 3,63–4,24) i spinocelulárního karcinomu SIR 2,77 (95% CI 2,49-3,07) nezávisle na indikaci léčby.<sup>186</sup>

Proliferaci stimulující vliv gastrinu byl experimentálně pozorován i u kolorektálního karcinomu.<sup>187</sup> Populační observační studie sledující vliv IPP na vznik kolorektálního karcinomu většinou neprokázaly významnou asociaci ani při dlouhodobém podávání více jak 7 let.<sup>188,189</sup> Možným spojujícím článkem mezi kolorektálním karcinomem a Barrettovým jícnem, který je indikován k dlouhodobé léčbě IPP, je výskyt podobných rizikových faktorů, obezity, kouření a příjmu alkoholu.<sup>190,191</sup>

### **2.2.6. Vliv IPP na jiné choroby**

Možná souvislost dlouhodobého užívání IPP a mnoha dalších onemocnění mimo trávící trakt byla v posledních letech studována převážně observačními studiemi. Teoretické mechanismy kauzálních souvislostí jsou nepřilíš probádané a v mnoha případech jsou spíše spekulativní, aby

byl naplněn záměr uskutečněné práce. Několik studií zahrnutých v metaanalýze referovalo možnou asociaci IPP s nežádoucími kardiovaskulárními příhodami nezávisle na interakci s clopidogrelem<sup>192</sup>, jiné práce hledaly možnou souvislost mezi IPP a mozkovou příhodou s nejednoznačnými nálezy.<sup>193</sup> Populační studie ukázala již statisticky signifikantní zvýšení rizika úmrtí u uživatelů IPP s prohloubením při kumulativně větší dávce. Jako v mnoha jiných autoři diskutují nemožnost zohlednění všech přispívajících faktorů přidružených onemocnění a léků.<sup>194</sup> Zvýšená pozornost v širším medicínském publiku i médiích byla věnována IPP a zvýšení rizika vývoje demence a onemocnění ledvin, proto jsou uvedeny podrobněji i přesto, že kauzální souvislost s léčbou refluxní nemoci jícnu je pravděpodobně mizivá.

### **2.2.6.1. IPP a demence**

Souvislost IPP a vzniku demence je podložena experimentálním pozorováním inhibice enzymu podílejícím se na degradaci amyloidu beta v mikroglialních buňkách nervové tkáně u myši a předpokládanou rolí depozit amyloidu v mozkové tkáni při vzniku Alzheimerovy demence.<sup>195</sup> Jiná experimentální studie ukázala tlumivý vliv IPP na cholin-acetyltransferázu, enzym podílející se na syntéze acetylcholinu s možným vývojem cholinergní dysfunkce, jež je považována za jeden z mechanismů vývoje demence.<sup>196</sup> První klinické studie z Německa pozorovaly asociaci užívání IPP a demence u osob starších 75 let s rizikem zvýšeným o 38 – 44 % oproti pacientům bez IPP.<sup>197,198</sup> Další práce na toto téma a metaanalýzy toto dále nepotvrdily. Z mnoha pozorování je známo, že při zahájení léčby IPP je současně spojeno s vyšší pravděpodobností komorbidit, polypragmatie a deprese a tyto faktory nebyly v původních pracích dle mnoha komentářů dostatečně zohledněny. Finská studie u 70 718 subjektů nenašla signifikantní asociaci mezi IPP a Alzheimerovou demencí. (OR 0,99, 95%CI 0,94-1,04). Nebyla pozorována ani žádná souvislost s délkou nebo vyšší dávkou léčby IPP.<sup>199</sup> Ani prospektivní studie zaměřená na sledování kognitivních funkcí neprokázala asociaci mezi dlouhodobým užíváním IPP (více jak 10 let) a vznikem demence.<sup>200</sup> Recentní metaanalýza zahrnující 11 observačních studií a hodnotící 642 949 osob nenašla signifikantní zvýšení rizika v souvislosti s užíváním IPP ani u všech typů demence OR 1,03 (95% CI 0,84-1,25) ani u Alzheimerovy demence OR 0,96 (95% CI 0,82-1,11).<sup>201</sup> Na podkladě mnoha novějších poznatků nelze podložit souvislost vývoje zhoršení kognitivních funkcí s terapií IPP. V kontextu mladších pacientů s refluxní nemocí jícnu indikovaných k dlouhodobé léčbě lze v tuto chvíli případné obavy z kauzální souvislosti IPP na vývoj demence v pozdějším věku vyvrátit.

### 2.2.6.2. IPP a onemocnění ledvin

Polékové poškození ledvin patří mezi neopomenutelné příčiny akutního renálního poškození. Několik publikovaných kazuistik a metaanalýza prokázaly souvislost mezi užíváním IPP a vznikem akutní intersticiální nefritidy (AIN) se snížením renální funkce s váženým adjustovaným rizikem RR 1.61 (95% CI 1,16–2,22).<sup>202,203</sup> Mezi pacienty s biopticky ověřenou AIN bylo 12 % pravděpodobně vyvolaných díky omeprazolu.<sup>204</sup> Předpokládaným mechanismem je idiosynkratická hypersenzitivita na IPP a metabolity s vysokou šancí na úpravu po vysazení léčiva. Data extrahovaná z národní databáze na Novém Zélandu ukázala hrubou incidenci AIN u 12 ze 100 000 osob užívajících IPP za rok s tím, že vyšší riziko vzniku AIN bylo referováno u osob starších 60 let.<sup>205</sup> Od roku 2016 vešlo do povědomí odborné veřejnosti v souvislosti s IPP i zvýšení rizika chronického onemocnění ledvin (CKD). V souboru primárně zaměřeném na vznik aterosklerózy bylo u 10 482 prospektivně sledovaných pacientů (věkového průměru 63 let) po dobu průměrně 13,9 let popsáno téměř 50% navýšení rizika (HR 1,45; 95% CI 1,11-1,9) chronického onemocnění ledvin u uživatelů IPP. V tomtéž článku autoři provedli podobnou analýzu na kohortě 248 751 pacientů z databáze s nálezem zvýšení rizika o 24 % (HR 1,24; 95% CI 1,20-1,28). V absolutních číslech nově zjištěných CKD bylo 14,2 na 1000 osob/rok u uživatelů IPP vs 10,7 na 1000 osob/rok u neuživatelů IPP a 20,1 na 1000 osob/rok a 18,3 na 1000 osob/rok v jednotlivých souborech.<sup>206</sup> Zvýšené riziko CKD zůstalo i po adjustování na výskyt AIN, s tím že nelze veškerý mechanismus svést na akutní poškození. Jiná práce využívající databázi veteránů ze Spojených států ukázala riziko snížení glomerulární filtrace u uživatelů IPP 1,22krát vyšší (95% CI 1,18-1,26) než u uživatelů H2 blokátorů. Bez zajímavosti není ani fakt, že u pacientů užívajících IPP déle jak 2 roky bylo riziko nižší než u těch, co měli IPP v léčbě mezi 1-2 lety a to ve všech sledovaných renálních parametrech.<sup>207</sup> Recentní metaanalýza extrahující údaje od více jak 500 000 pacientů popisuje zvýšené riziko vývoje CKD a konečného selhání ledvin 1,33 (95% CI 1,18-1,51) při užívání IPP vs kontroly.<sup>208</sup> Obecně nelze uzavřít jasnou příčinnou souvislost bez IPP a vývojem chronického onemocnění ledvin a vyloučit vliv dalších faktorů přítomných již v době nasazení medikace IPP a zároveň nelze popřít možný nežádoucí účinek IPP u disponovaných jedinců. Zatím nelze ani nijak podpořit doporučení o pravidelném vyšetřování glomerulární filtrace u pacientů indikovaných k léčbě IPP, přesto lze zvážit toto relativně jednoduché a nenákladné vyšetření provést po několika prvních měsících léčby IPP zvláště při přítomnosti komorbidit a u osob starších 60 let. Pokud je některému pacientovi indikována léčba IPP poprvé až ve vyšším věku, tak většinou z jiné indikace než refluxní nemoci jícnu a většinou je současně přítomno

více rizikových faktorů včetně jiné medikace. To je prakticky vždy doprovázeno alespoň základním laboratorním vyšetřením zahrnujícím orientační hodnocení funkce ledvin.

### **3. Cíle práce**

Cílem první části práce bylo na prospektivně sledované kohortě pacientů s refluxní nemocí jícnu analyzovat reálná rizika, která mohou u pacientů při dlouhodobé medikamentózní léčbě RNJ nastat a posoudit jejich význam a dopad na dlouhodobou léčebnou strategii. Práce byla zaměřena na výskyt klinických parametrů (zlomenin, infekce a FGP), posouzení vývoje kostní denzity a změny v biochemických parametrech při léčbě. Jen minimum dosud publikovaných prací hodnotí změny související s IPP prospektivně a souhrnné hodnocení více rizik je zcela ojedinělé. O většině hodnocených parametrů nejsou žádná data popisující změny po léčbě trvající déle jak 10 let.

Druhá část práce (vztah IPP a žaludečních polypů) je zaměřena na užší problematiku vývoje žaludečních polypů při dlouhodobé medikaci IPP. Cílem prospektivní analýzy kohorty endoskopovaných pacientů je posouzení výskytu žaludečních polypů ve vztahu k délce a dávce medikace IPP. Sekundárními cíli této části práce je zjištění asociace výskytu polypů dle typu polypu, infekce *H. pylori*, indikace pro léčbu IPP a demografických údajů. Většina dosavadních prací na toto téma uvádí jen souhrnný vliv IPP na vznik polypů z fundických žlázek. Detailní hodnocení výskytu polypů v závislosti na délce, dávce terapie IPP a dalších podrobnějších parametrech popsáno nebylo. Dosud nebyla též publikována data od pacientů na terapii IPP delší jak 5 let.

## **4. Metodika**

### **4.1. Dlouhodobá léčba RNJ, soubor pacientů, vyšetřovací metody**

Do hodnocení v rámci kohortové observační studie byli zařazeni pacienti prospektivně sledovaní od roku 2000 do 2020 na specializované ambulanci Interní gastroenterologické kliniky FN Brno a LF MU indikovaní k dlouhodobé léčbě IPP, u kterých byla k dispozici alespoň jedna endoskopie vstupně a kontrola po nejméně roce medikace. Indikací byla refluxní nemoc jícnu založená na posouzení symptomů, endoskopickém nálezů a v případě atypických potíží i funkčního vyšetření jícnu, pozitivního symptomového indexu a/nebo průkazu patologického množství refluxu na jícnové pHmetrii nebo jícnové multikanálové impedanci.

Důvodem pro vedení v ambulanci byla potřeba dlouhodobé medikace, recidivující potíže po redukci iniciační léčby a/ nebo výskyt komplikací – Barrettova jícnu a peptické stenózy. Pacienti, u nichž vývoj potíží a nálezy na vyšetřovacích metodách vedl k diagnóze funkční dyspepsie nebo funkční pyrózy nebyli do souboru zařazeni. Zaznamenána byla demografická data (věk, pohlaví, výška, váha, body mass index (BMI)), podtyp refluxní nemoci jícnu (refluxní ezofagitida, neerozivní RNJ, Barrettův jícen), charakter refluxních symptomů (typické jícnové, atypické jícnové, mimojícnové), výskyt hiátové hernie, přítomnost infekce *H. pylori* pomocí vyšetření z bioptických vzorků při endoskopii (negativní, pozitivní, eradikován). K upřesnění dalších ovlivňujících faktorů bylo hodnoceno kouření, celkový počet užívaných léčiv a přítomnost závažných komorbidit, které mohou ovlivňovat kostní a minerálový metabolismus a stav výživy (diabetes mellitus 1. a 2. typu, chronické onemocnění ledvin, revmatologická onemocnění, astma bronchiale léčeno kortikoidy, chronická pankreatitida, jaterní onemocnění). Dlouhodobá medikamentózní terapie pomocí IPP byla specifikována následujícími parametry: délka terapie v letech, dávka léčiva (nízká, standardní, vysoká), použité léčivo při poslední kontrole, počet různých léčivých látek během terapie a doprovodná medikace prokinetikem – itopridem. Žádný ze zařazených pacientů neužíval dlouhodobě H2B, proto nebylo jejich použití nijak hodnoceno.

U pacientů indikovaných k dlouhodobé léčbě (recidivující symptomy a/ nebo ezofagitida při vysazení medikace v anamnéze, těžší stupeň refluxní ezofagitidy (stupeň B, C, D dle Los Angeleské klasifikace), Barrettův jícen, komplikace – stenóza, krvácení v anamnéze) bylo v prvních letech terapie provedeno též vyšetření kostní denzitometrie a laboratorní vyšetření séra. Stejný typ vyšetření byl opakován v rozmezí 2–10 let, dle dostupnosti a souhlasu pacienta. Z důvodů omezené dostupnosti v prvních letech, kolísavé compliance pacientů k časovému plánu vyšetření a délky studie nebylo možno dodržet pevný stejný interval u všech osob.

Jako potenciální rizikové události spojené s užíváním IPP byly v průběhu sledování hodnoceny: zlomeniny (obratlová, kyčel, předloktí a jiná), infekční průjmové onemocnění (s patogenem *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium* a jiné) a nález polypů z fundických žlázek na endoskopii (verifikovaný biopticky). Registrován byl též výskyt komplikací RNJ – nově vzniklá nebo recidivující refluxní ezofagitida, vývoj stenózy, Barrettova jícnu, dysplázie a adenokarcinomu jícnu. Vzhledem k prospektivnímu charakteru studie bylo možné zaznamenat i výskyt jiných nádorů v průběhu sledování.

Kostní denzitometrie byla hodnocena pomocí přístroje Lunar Prodigy, GE Medical System metodou dvoufotonové absorpciometrie DXA (dual energy X-ray absorptiometry). Oblast

páteře hodnocena souhrnně v rozsahu L1-L4, T skóre dle referenční populace 20-40 let. Kostní minerální denzita kyčle byla měřena jako celek a samostatně na úrovni krčku levého femoru. Definice osteoporózy a osteopenie vychází z doporučení WHO dle T skóre -1,0 SD a vyšší jako norma, mezi -1,0 a -2,5 SD jako osteopenie a -2,5 SD a méně jako osteoporóza. Všechna měření byla provedena na stejném přístroji. Každé měření bylo vztaženo k délce podávání IPP. Při dostupnosti více měření u jednoho pacienta v čase bylo porovnáno T skóre páteře, kyčle a krčku, kostní minerální denzita v g/cm<sup>2</sup>.

Laboratorní sérové parametry byly vztaženy vždy k délce léčby IPP a zahrnovaly vyšetření kalcia, anorganického fosfátu, magnézia, ferritinu, saturace transferinu železem, vitamínu B12, vitamínu D a gastrinu. Dále byla hodnocena koncentrace hemoglobinu a objem erytrocytů pomocí parametru MCV (mean cell volume). Jednotlivé sérové biochemické parametry byly hodnoceny pomocí standardně používaných metod: vápník fotometricky, referenční meze 2,15-2,55 mmol/l, magnézium fotometricky, reference 0,71-0,94 mmol/l, fosfor anorganický fotometricky s molybdenovou modří, referenční rozmezí 0,81-1,45 mmol/l, ferritin elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou v ug/l, reference dle pohlaví muži 30-400, ženy 13-150, saturace transferinu železem, dopočítaný parametr, reference muži 0,21-0,40 ženy 0,20-0,36. Koncentrace vitamínu B12 byla stanovena elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou v pmol/l (referenční meze 145-569). Koncentrace gastrinu byla stanovena pomocí metody luminiscenční enzymové imunoanalýzy (referenční meze dle výrobce 13-115 pg/ml), výrobce Immulite 2000, analyzátor Siemens. Odběr gastrinu proběhl v ranních hodinách nalačno, u všech vyšetření za stejných podmínek, nemělo by být ovlivněno stimulací jídlem. Použitá metoda byla schopna detekovat dominantně gastrin G-17, méně i G-34. Dle laboratorní dokumentace a literatury srovnávající jednotlivé metody jde o spolehlivou metodu se stabilními výsledky.<sup>209</sup> Po celou dobu studie bylo vyšetření provedeno stejnou metodou od stejného výrobce. Koncentrace 25-hydroxy vitamínu D v séru byly stanoveny pomocí automatického analyzátoru metodou elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy. Za normální hodnotu byla považována koncentrace alespoň 50 nmol/l (optimální 75 -125 nmol/l).

Dle reálných možností bylo provedeno vstupní laboratorní a denzitometrické vyšetření v průběhu prvního roku po zavedení terapie, případně později při ambulantní kontrole. Následné kontrolní vyšetření proběhlo v intervalu 2-4 let, při delším sledování i opakovaně. Porovnání parametrů proběhlo dle délky léčby a mezi více měřeními od téhož pacienta v čase. Vyšetření nebyla dostupná u všech pacientů, v prezentaci výsledků je vždy uvedena velikost hodnoceného souboru. Nález klinických parametrů (zlomenina, průjem, FGP) byl hodnocen

k poslední dostupné kontrole. Klinické parametry byly porovnány s kontrolní skupinou pacientů vyšetřených na endoskopii, kteří neužívali IPP.

Studie hodnotící klinická a laboratorní data u pacientů dlouhodobě léčených s refluxní nemocí jícnu byla schválena etickou komisí FN Brno, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s anonymním sběrem údajů a jejich statistickým zpracováním.

#### **4.2. Vztah IPP a žaludečních polypů, soubor pacientů a vyšetřovací metody**

Do observační kohortové studie byly zařazeni konsektivní pacienti vyšetření na horní digestivní endoskopii ve Fakultní nemocnici Brno od roku 2015 pravidelně určitý den v týdnu. Byl zaznamenán výskyt žaludečních polypů, jejich histologická charakteristika a další parametry ovlivňující jejich výskyt – infekce *H. pylori*, významná komorbidita vztahující se k výskytu polypů – familiární adenomatózní polypóza, GAPPS, atrofická gastritida. Díky prospektivnímu sběru dat bylo možno zaznamenat počet užívaných léků, užívání IPP včetně délky, dávky, druhu léčiva a indikaci pro jejich užívání. Informace byly získány dotazem od pacienta s upřesněním dle dostupné dokumentace. Délka léčby byla rozčleněna do několika kategorií, od 1 roku léčby byla délka léčby v letech zaokrouhlena nahoru a tím zařazena do příslušného intervalu. Byla hodnocena demografická data (věk, pohlaví, tělesná hmotnost). Dle histologického vyšetření byly žaludeční polypy hodnoceny jako celek a následně v podskupinách polypů z fundických žlázek, polypů s dysplázií nebo karcinomem, neuroendokrinní tumor a polypy jiné (dominantně hyperplastické, méně zánětlivé, regenerační a jejich kombinace). Ve vztahu k užívání IPP byly zaznamenány i viditelné slizniční změny, které morfologicky nemají charakter zjevných polypů.<sup>161</sup> Anonymní zpracování údajů z proběhlého vyšetření bylo součástí informovaného souhlasu s endoskopií.

#### **4.3. Metodika statistického hodnocení**

Kategoriální proměnné byly popsány absolutními a relativními četnostmi. Pro sumarizaci spojitých proměnných byl uveden průměr, směrodatná odchylka (SD), medián, minimum a maximum.

V analýzách, které hodnotí vliv vysvětlujících proměnných na proměnnou binární (fraktury, polypy či infekce) bylo využito jednorozměrných i vícerozměrných modelů logistické regrese. Jako deskriptivní nástroj sloužící pro základní identifikaci potenciálně významných proměnných a jejich kategorizací byla provedena jednorozměrná analýza. Následně byly vytvořeny vícerozměrné modely popisující vzájemné působení více faktorů. Vliv proměnných je popsán pomocí poměrů šancí s odpovídajícími 95% intervaly spolehlivosti (IS) a p-



hodnotami. S ohledem na (ne)vyplněnost údajů bylo nutné provést více analýz na různých podsouborech.

Z výsledků logistických modelů jsou reportovány poměry šancí, odpovídající intervaly spolehlivosti (IS) a p-hodnoty. V tabulkách jsou červeně vyznačeny p-hodnoty, které jsou statisticky významné na hladině významnosti 5 % a které tak indikují statisticky významný vliv dané proměnné na výskyt polypu. Pro zjištění vhodnosti adjustace dávky PPI na váhu pacienta byla souvislost mezi dávkováním léčiva a hmotností pacienta testována neparametrickým Kruskalovým-Wallisovým testem. Vztah mezi jednotlivými podskupinami dle typu polypů, podtypu RNJ a dalších charakteristik jednotlivých skupin byl hodnocen graficky a pomocí Pearsonova chí-kvadrát testu. Výsledky testů jsou shrnuty do p-hodnot, které jsou vyznačeny červeně v případě statistické významnosti na 5% hladině významnosti.

Pro hodnocení vlivu léčby PPI na denzitu kostí bylo využito modelů lineární regrese, kde jsou z výsledků reportovány regresní koeficienty beta s příslušnými 95% intervaly spolehlivosti a p-hodnotami. Hodnoty beta koeficientů jsou srovnávány s 0, která indikuje nulový sklon přímky, a tedy nezávislost mezi vysvětlující a vysvětlovanou proměnnou. Hodnoty záporné popisují nepřímou úměru, kdy se zvyšující se hodnotou vysvětlující proměnné klesá hodnota vysvětlované proměnné. Hodnoty kladné popisují přímou úměru, kdy se zvyšující se hodnotou vysvětlující proměnné roste i hodnota vysvětlované proměnné. V analýzách nebyl hodnocen efekt pohlaví, jelikož to je zohledněno již při výpočtu hodnot T-skóre. Subjekty, u kterých byla dostupná informace o vyšetření denzitometrie do jednoho roku od zahájení léčby, byly brány jako referenční skupina (N = 40). U ostatních pacientů je v analýzách použit nejnovější dostupný záznam denzitometrie. Efekt na změnu denzity v čase je popsán pomocí T-skóre pro páteř a kyčel. Pro hodnocení vlivu gastrinu na denzitu kostí byly jako vstupní hodnoty do analýzy brány průměry z hodnot gastrinu, které časově předcházely hodnocení denzitometrie. Individuální vývoj denzitometrie (N = 91) byl hodnocen jako rozdíl v hodnotách mezi první a poslední kontrolou, kdy byl daný parametr měřen (parametr z poslední kontroly minus parametr z první kontroly). Jelikož se časové intervaly mezi kontrolami stejně jako i doba mezi vstupem do léčby a první kontrolou u jednotlivých pacientů lišily, byla na základě těchto intervalů provedena kategorizace, která se odvíjela zejména od četnostního rozložení. Hodnoty T-skóre a BMD při první a poslední kontrole byly vizualizovány pomocí bodových grafů doplněných o diagonálu, která určuje přímou rovnost mezi hodnotami z těchto kontrol pacienta. Změna v T-skóre páteře, kyčle a krčku byla hodnocena pomocí lineárního regresního modelu. Modely byly adjustovány na kategorizovanou dobu mezi vstupem do léčby a první kontrolou a na

kategorizovaný časový interval mezi kontrolami, byl testován efekt časových intervalů a v samostatném modelu efekt věku, BMI, diagnózy, dávky a druhu léčiva, počtu různých léčiv IPP, počtu užívaných léků, kouření a výskytu rizikové komorbidity.

Vztah mezi délkou léčby a podtypem RNJ byl hodnocen pomocí analýzy rozptylu (ANOVA), která spočívá v testování hypotéz o rovnosti středních hodnot mezi skupinami.

Analýza vztahu léčby PPI a hodnot laboratorních parametrů proběhla za podmínky splnění předpokladů s využitím modelů lineární regrese. Tímto způsobem byl hodnocen vápník, fosfor, saturace transferinu, vitamin D, gastrin, hemoglobin a střední objem erytrocytu. V případě gastrinu bylo k dosažení splnění předpokladů modelu nutné provést logaritmickou transformaci vysvětlované proměnné. Ostatní parametry (hořčík, ferritin a vitamin B12), které nebylo možné hodnotit lineárním regresním modelem, byly testovány pomocí neparametrického Kruskalova-Wallisova testu, který srovnává výběrové distribuční funkce jednotlivých skupin. U subjektů s dostupnou informací o výsledcích odběrů do jednoho roku od zahájení léčby byly hodnoceny právě tyto záznamy a tyto subjekty tak tvořily referenční skupinu. Pro ostatní pacienty byly v analýzách použity výsledky nejnovějších odběrů. Délka léčby byla počítána od zahájení léčby do roku vyhodnocení konkrétního laboratorního parametru. Početní zastoupení jednotlivých parametrů léčby a velikost referenčních skupin jsou specifické pro každý ze sledovaných laboratorních parametrů, jelikož je délka léčby hodnocena s ohledem na jeho vyplněnost pro každý laboratorní parametr samostatně.

## 5. Výsledky

### 5.1. Dlouhodobá léčba refluxní nemoci jícnu a klinické parametry

#### 5.1.1. Charakteristika souboru

Během prospektivního sledování klinických parametrů – zlomenin, infekční komplikace a žaludečních FGP bylo postupně zařazeno 225 pacientů s refluxní nemocí jícnu vyžadujících dlouhodobou terapii IPP  $9,2 \pm 4,5$  let (průměr  $\pm$  SD) a data srovnávána s údaji kontrolní skupiny od 821 pacientů bez léčby IPP, kteří byli vyšetřeni na endoskopii z jiného důvodu. Obě skupiny byly srovnatelné, pacienti léčení s RNJ měli proporcionálně o něco méně definovaných komorbidit jako kontroly. **Tabulka 6 a 7**

**Tabulka 6.** Základní popisná charakteristika souboru – dlouhodobá léčba RNJ

Charakteristika (N = 225)	průměr (SD)	medián (min–max)	
Věk [roky]	58 (15)	57 (23–92)	
BMI [kg.m <sup>2</sup> ]	27,1 (4,2)	26,5 (16,9–43,6)	
Délka léčby IPP [roky]	9,2 (4,5)	9 (1-20)	
Počet léků	3,7 (2,7)	3 (1-13)	
Charakteristika	n	%	
Pohlaví	muži	117	52,0 %
	ženy	108	48,0 %
Riziková komorbidita	ano	107	47,6 %
	ne	118	52,4 %
Podskupina RNJ	neerozivní refluxní nemoc	95	42,2 %
	refluxní ezofagitida	66	29,3 %
	Barrettův jícen	64	28,5 %
Délka léčby IPP	1 rok až 5 let	57	25,3 %
	6 až 10 let	81	36,0 %
	více než 10 let	87	38,7 %
Dávka léčiva	nízká dávka	56	24,8 %
	standardní dávka	135	60,0 %
	zvýšená dávka	34	15,2 %
Druh léčiva při poslední kontrole	omeprazol	96	42,7 %
	pantoprazol	48	21,3 %
	lansoprazol	13	5,8 %
	esomeprazol	56	24,9 %
	rabeprazol	12	5,3 %
Počet různých IPP	1	118	52,4 %
	2	88	39,1 %
	3 a více	19	8,5 %
Počet užívaných léků	0 až 4	159	71,0 %
	5 a více	66	29,0 %

<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	183	81,3 %
	pozitivní	8	3,5 %
	eradikován	34	15,2 %
<b>Užívání itopridu</b>	ano	46	20,5 %
	ne	179	79,5 %

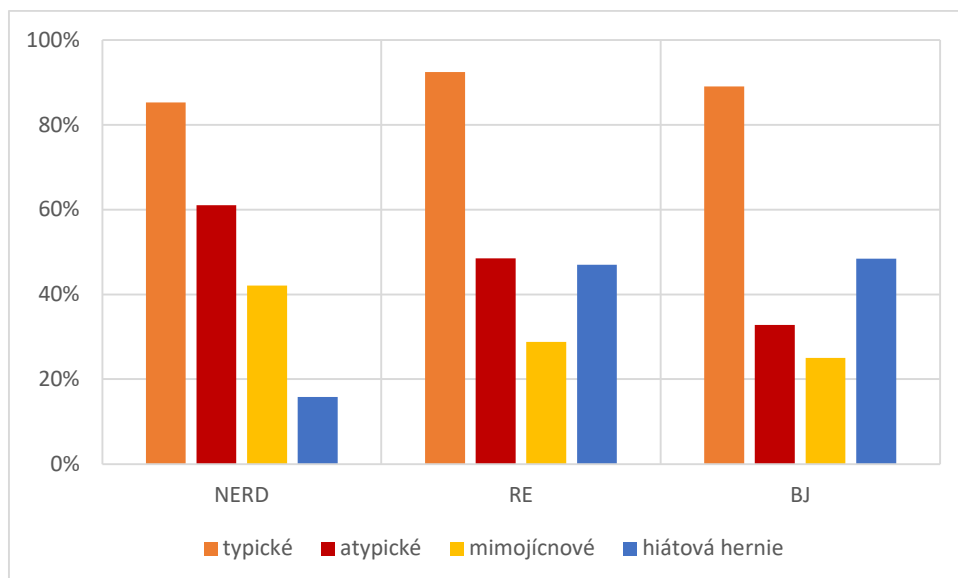
**Tabulka 7.** Porovnání základních epidemiologických charakteristik pacientů s RNJ a kontrolní skupiny

Charakteristika (N = 1064)	RNJ N = 225	Kontroly N = 821	P hodnota
Věk [roky, průměr (SD)]	58 (15)	58 (19)	0,999
Pohlaví – muži [n (%)]	117 (52 %)	422 (51 %)	0,873
Riziková komorbidita [n (%)]	107 (47 %)	484 (58 %)	<b>0,002</b>
Počet léků [průměr (SD)]	3,7 (2,7)	2,7 (2,6)	0,232

Téměř polovina pacientů (48 %) v průběhu léčby užívala více než jeden druh IPP a 9 % pacientů vystřídal 3 a více.

Zastoupení jednotlivých symptomů přítomných od počátku sledování a hiátové hernie bylo odlišné dle klinického podtypu onemocnění. U pacientů s neerozivní RNJ byly častější symptomy atypické, zatímco v případě výskytu Barrettova jícnu a refluxní ezofagitidy byly častější typické symptomy a hiátová hernie. **(Obrázek 6)**

**Obrázek 6.** Výskyt symptomů a hiátové hernie dle podtypu RNJ (NERD neerozivní RNJ, RE refluxní ezofagitida, BJ Barrettův jícen)



Tabulka 8 udává absolutní a relativní četnosti zastoupení dávkování IPP dle jednotlivých podtypů RNJ. Rozdílné dávkování mezi jednotlivými podskupinami je statisticky významné, zvýšené dávky IPP užívají pacienti s Barrettovým jícnem, nižší, než standardní je nejtypičtější pro pacienty s neerozivní refluxní nemocí.

**Tabulka 8.** Absolutní a řádkové relativní četnosti podskupin RNJ dle dávkování léčiva a p-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu (N = 225)

Podskupina RNJ	Dávkování léčiva IPP			Celkem	P-hodnota
	nízké	střední	zvýšené		
Neerozivní refluxní nemoc	34 (34,0 %)	54 (57,4 %)	8 (8,5 %)	96	0,001
Refluxní ezofagitida	14 (21,5 %)	43 (66,2 %)	8 (12,3 %)	65	
Barrettův jícen	8 (12,5 %)	38 (59,4 %)	18 (28,1 %)	64	
<b>Celkem</b>	56	135	34	225	

Jednotlivé podskupiny RNJ byly porovnány též dle přidružených onemocnění a počtu užívaných léků. (**Tabulky 9 a 10**) Mezi sledovanými skupinami nebyl prokázán statisticky významný vztah, což ukazuje na možnost hodnotit potenciální rizika souhrnně.

**Tabulka 9.** Absolutní a řádkové relativní četnosti podskupin RNJ dle počtu užívaných léků a p-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu (N = 225)

Podskupina RNJ	Počet užívaných léků			Celkem	P-hodnota
	0 až 2	3 až 4	5 a více		
Neerozivní refluxní nemoc	35 (36,8 %)	32 (33,7 %)	28 (29,5 %)	95	0,840
Refluxní ezofagitida	29 (43,9 %)	17 (25,8 %)	20 (30,3 %)	66	
Barrettův jícen	25 (39,1 %)	21 (32,8 %)	18 (28,1 %)	64	
<b>Celkem</b>	89	70	66	225	

**Tabulka 10.** Absolutní a řádkové relativní četnosti podskupin RNJ dle výskytu rizikové komorbidity a p-hodnota Pearsonova chí-kvadrát testu (N = 225)

Podskupina RNJ	Výskyt rizikové komorbidity		Celkem	P-hodnota
	bez výskytu	s výskytem		
Neerozivní refluxní nemoc	47 (49,5 %)	48 (50,5 %)	95	0,577
Refluxní ezofagitida	34 (51,5 %)	32 (48,5 %)	66	
Barrettův jícen	37 (57,8 %)	27 (42,2 %)	64	
<b>Celkem</b>	118	107	225	

### 5.1.2. Vývoj komplikací při léčbě RNJ

V průběhu téměř 10 let sledování a pokračující medikace IPP byla u 4 pacientů (4,2 %) původně s neerozivní RNJ zjištěna refluxní ezofagitida a u 12 pacientů (12,2 %) původně s refluxní ezofagitidou tato na posledním endoskopickém vyšetření přetrvávala, z toho v 11 případech došlo k recidivě po předchozím zhojení. Z pacientů s recidivující refluxní ezofagitidou jen 4 užívali nižší než standardní denní dávku IPP a ostatní měli standardní dávkování jednou denně. U třech pacientů při snížení dávky došlo k vývoji / recidivě peptické stenózy jícnu.

U jednoho pacienta (0,6 % ze 161 osob bez BJ) původně s refluxní ezofagitidou došlo po 11 letech léčby k dokumentovanému vývoji Barrettova jícnu (C0M2 dle Pražské klasifikace) bez dysplázie.

Během dispenzarizace pacientů s Barrettovým jícnem byla u 6 z 64 (léčených IPP průměrně 10,2 roku, průměrného věku 69 let, 5 mužů) detekována dysplázie v metaplastické sliznici, 5x lehkého a 1x těžkého stupně. Což představuje v přepočtu cca 0,9 % za rok. U žádného pacienta dlouhodobě léčeného a sledovaného pro RNJ nebyl zachycen vývoj karcinomu jícnu.

### 5.1.3. Faktory ovlivňující výskyt střevní infekce

Pacientů se střevní infekcí bylo v souboru jen 28 (7 (3 %) léčených pro RNJ: 3x *Campylobacter*, 3x *Salmonella*, 1x *Clostridium*, a 21 (3 %) u kontrolního souboru: 2x *Salmonella*, 2x *Campylobacter* a 11x *Clostridium* a zbytek jiné). Jednorozměrnými modely nebyl identifikován žádný faktor ovlivňující významně výskyt střevní infekce, stejně tak i v případě vícerozměrného modelu hodnotícího vliv dávkování léčiva, které bylo z důvodu nízkých četností nutné sloučit do dvou kategorií. (tabulka 11 a 12)

**Tabulka 11.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv střevní infekce (N = 1 046)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	362	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	384	1,22 (0,45–3,44)	0,700
	70 a více let	300	2,11 (0,84–5,74)	0,121
<b>Pohlaví</b>	muž	539	<i>reference</i>	
	žena	507	1,67 (0,78–3,70)	0,193
<b>Diagnóza</b>	kontroly	821	<i>reference</i>	
	neerozivní refluxní nemoc	95	1,67 (0,48–4,52)	0,354
	refluxní ezofagitida	66	0,59 (0,03–2,87)	0,604
	Barrettův jícen	64	1,23 (0,19–4,32)	0,784
<b>Délka léčby IPP</b>	vůbec nebo méně než 1 rok	821	<i>reference</i>	

	1 rok až 5 let	57	0,71 (0,04–3,48)	0,737
	6 až 10 let	81	0,97 (0,15–3,38)	0,964
	více než 10 let	87	1,84 (0,53–4,98)	0,274
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	821	<i>reference</i>	
	nízká dávka	56	0,72 (0,04–3,55)	0,751
	standardní dávka	135	0,87 (0,20–2,56)	0,821
	zvýšená dávka	34	3,70 (0,84–11,47)	0,051
<b>Druh léčiva</b>	bez léčby	821	<i>reference</i>	
	omeprazol	96	1,26 (0,29–3,74)	0,713
	pantoprazol	48	1,66 (0,26–5,90)	0,502
	lansoprazol	13	3,18 (0,17–17,33)	0,277
	esomeprazol	56	0,69 (0,04–3,42)	0,724
	rabeprazol*	12	-	-
<b>Počet různých IPP</b>	0	821	<i>reference</i>	
	1	118	1,36 (0,39–3,66)	0,576
	2 a více	107	1,10 (0,26–3,27)	0,877
<b>Počet užívaných léků</b>	0 až 4	770	<i>reference</i>	
	5 a více	276	1,57 (0,69–3,38)	0,260
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	455	<i>reference</i>	
	ano	591	1,20 (0,56–2,65)	0,649

\* Efekt proměnné nebylo možné identifikovat z důvodu nedostatečného počtu osob v této skupině.

**Tabulka 12.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv střevní infekce (N = 1 046)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 70 let	746	<i>reference</i>	
	70 a více let	300	1,81 (0,82–3,86)	0,131
<b>Pohlaví</b>	muž	539	<i>reference</i>	
	žena	507	1,58 (0,74–3,52)	0,247
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby nebo nízká dávka	877	<i>reference</i>	
	standardní nebo zvýšená dávka	169	1,41 (0,51–3,34)	0,462

#### 5.1.4. Faktory ovlivňující výskyt fraktur

Na základě jednorozměrných i vícerozměrných modelů, byl hodnocen vliv proměnných na výskyt jakékoliv fraktury (**tabulka 13 a tabulka 14**) a na vznik osteoporotické fraktury, tj. fraktury kyčle, obratle nebo zápěstí (**tabulka 15 a tabulka 16**).

**Tabulka 13.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv fraktury (N = 1 046)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
Věk	méně než 50 let	362	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	384	3,48 (1,64–8,28)	0,002
	70 a více let	300	7,40 (3,61–17,24)	<0,001
Pohlaví	muž	539	<i>reference</i>	
	žena	507	1,92 (1,21–3,13)	0,007
Diagnóza	kontroly	821	<i>reference</i>	
	neerozivní refluxní nemoc	95	0,66 (0,23–1,53)	0,379
	refluxní ezofagitida	66	0,76 (0,23–1,93)	0,611
	Barrettův jícen	64	1,22 (0,46–2,74)	0,653
Délka léčby IPP	vůbec nebo méně než 1 rok	821	<i>reference</i>	
	1 rok až 5 let	57	0,45 (0,07–1,49)	0,272
	6 až 10 let	81	0,78 (0,27–1,82)	0,605
	více než 10 let	87	1,20 (0,52–2,46)	0,641
Dávka léčiva	bez léčby	821	<i>reference</i>	
	nízká dávka	56	0,22 (0,01–1,05)	0,141
	standardní dávka	135	0,75 (0,32–1,51)	0,451
	zvýšená dávka	34	2,54 (0,92–5,98)	0,051
Počet různých IPP	0	821	<i>reference</i>	
	1	118	1,00 (0,45–1,97)	0,995
	2 a více	107	0,70 (0,27–1,54)	0,426
Počet užívaných léků	0 až 4	770	<i>reference</i>	
	5 a více	276	2,54 (1,58–4,04)	<0,001
Výskyt rizikové komorbidity	ne	455	<i>reference</i>	
	ano	591	2,59 (1,55–4,52)	<0,001

Ve vícerozměrném modelu byl jako statisticky významný pro jakoukoliv frakturu posouzen vliv věku a pohlaví. Osoby stáří 50 až 69 let mají 3,2krát vyšší šanci na vznik zlomeniny, u osob ve věku 70 let a více je šance až šestkrát vyšší (obojí vzhledem k referenční skupině osob mladších 50 let). U žen je šance na vznik fraktury o 78 % vyšší než u mužů. Šance na výskyt fraktury se liší v závislosti na dávce léčiva, pacienti se zvýšenou dávkou mají třikrát vyšší šanci na vznik fraktury než osoby bez léčby.

**Tabulka 14.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv fraktury (N = 1 046)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
Věk	méně než 50 let	362	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	384	3,19 (1,48–7,68)	0,005
	70 a více let	300	6,02 (2,85–14,34)	<0,001
Pohlaví	muž	539	<i>reference</i>	



	žena	507	1,78 (1,10–2,95)	0,021
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	821	<i>reference</i>	
	nízká dávka	56	0,31 (0,02–1,49)	0,252
	standardní dávka	135	0,69 (0,29–1,41)	0,344
	zvýšená dávka	34	3,04 (1,06–7,60)	0,024
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	455	<i>reference</i>	
	ano	591	1,62 (0,94–2,90)	0,094

Při zúžení na výskyt osteoporotické fraktury bylo nutno sloučit některé kategorie pro nízké absolutní četnosti. V jednorozměrných analýzách vystupují jako statisticky významné proměnné věk, pohlaví, počet užívaných léků a výskyt rizikové komorbidity.

**Tabulka 15.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu osteoporotické fraktury (N = 1 046)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 70 let	746	<i>reference</i>	
	70 a více let	300	6,97 (3,70–13,91)	<0,001
<b>Pohlaví</b>	muž	539	<i>reference</i>	
	žena	507	3,16 (1,66–6,42)	0,001
<b>Diagnóza</b>	kontroly	821	<i>reference</i>	
	neerozivní refluxní nemoc	95	0,62 (0,15–1,75)	0,432
	refluxní ezofagitida	66	0,29 (0,02–1,38)	0,228
	Barrettův jícn	64	0,30 (0,02–1,42)	0,241
<b>Délka léčby IPP</b>	vůbec nebo do 10 let	959	<i>reference</i>	
	více než 10 let	87	1,37 (0,46–3,25)	0,523
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby nebo nízká dávka	877	<i>reference</i>	
	standardní dávka	135	0,46 (0,11–1,30)	0,204
	zvýšená dávka	34	1,27 (0,20–4,41)	0,745
<b>Počet užívaných léků</b>	0 až 4	770	<i>reference</i>	
	5 a více	276	2,95 (1,62–5,38)	<0,001
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	455	<i>reference</i>	
	ano	591	4,52 (2,13–11,14)	<0,001

Vícerozměrný model logistické regrese za proměnné se staticky významným vlivem na vznik osteoporotické fraktury považuje věk, pohlaví a výskyt rizikové komorbidity. U osob ve věku 70 let a více je šance na osteoporotickou zlomeninu 5,4krát vyšší než u osob, kterým je méně než 70 let. Vyšší šanci (přibližně 2,6násobnou) na zlomeninu kyčle, obratle či zápěstí mají ženy a rovněž osoby s rizikovými komorbiditami. V žádném modelu pro osteoporotické fraktury nebyl pozorován vliv léčby IPP u osob léčených z indikace RNJ.

**Tabulka 16.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu osteoporotické fraktury (N = 1 046)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
Věk	méně než 70 let	746	<i>reference</i>	
	70 a více let	300	5,42 (2,81–11,07)	<0,001
Pohlaví	muž	539	<i>reference</i>	
	žena	507	2,63 (1,36–5,43)	0,006
Dávka léčiva	bez léčby nebo nízká dávka	877	<i>reference</i>	
	standardní dávka	135	0,39 (0,09–1,13)	0,128
	zvýšená dávka	34	1,58 (0,24–6,16)	0,562
Výskyt rizikové komorbidity	ne	455	<i>reference</i>	
	ano	591	2,61 (1,18–6,58)	0,027

### 5.1.5. Vývoj kostní denzity a vliv IPP

Denzitometrie byla provedena u 167 pacientů v souboru, z toho u 91 z nich bylo k dispozici více měření umožňující porovnat individuální vývoj v čase. Pro nepárovou vícerozměrnou analýzu zohledňující i hladinu gastrinu bylo možné využít srovnání na souboru 137 pacientů.

Vícerozměrný model lineární regrese denzitometrie páteře hodnocené podle T skóre zkoumal vzájemný vliv více parametrů na kostní denzitu. (**tabulka 17**) Osoby ve věku 70 a více let mají významně nižší hodnoty T-skóre páteře v porovnání s osobami mladšími 50 let, a to přibližně o -0,67 jednotek. S delší dobou léčby trvající 7 a více let v kombinaci s nízkým nebo zvýšeným dávkováním jsou spojeny nižší hodnoty denzitometrie. V případě standardního dávkování s léčbou 7 a více let nedochází v T-skóre ke statisticky významné změně v porovnání s léčbou do jednoho roku. Pacienti s průměrnou hodnotou gastrinu vyšší, než je normální maximální hodnota, jsou spojeni se zvýšenou denzitou vzhledem k subjektům s průměrnou hodnotou gastrinu do 115 pg/ml.

**Tabulka 17.** Vícerozměrná lineární regrese denzitometrie páteře hodnocená dle T-skóre (N = 137)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
Věk	méně než 50 let	49	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	50	-0,35 (-0,90–0,20)	0,208
	70 a více let	38	-0,67 (-1,29– -0,04)	0,037
BMI	podvýživa a normální váha	42	<i>reference</i>	
	nadváha	65	0,39 (-0,14–0,92)	0,145
	obezita	30	-0,01 (-0,66–0,65)	0,988
Délka léčby IPP a dávkování léčiva	max 1 rok	25	<i>reference</i>	

	2 až 6 let	26	-0,51 (-1,26–0,25)	0,189
	7 a více let s nízkým dávkováním	13	-0,95 (-1,85– -0,04)	<b>0,040</b>
	7 a více let se standardním dávkováním	59	-0,13 (-0,79–0,54)	0,700
	7 a více let se zvýšeným dávkováním	14	-1,02 (-1,94– -0,10)	<b>0,031</b>
<b>Průměrná hodnota gastrinu</b>	do 115 pg/ml	88	<i>reference</i>	
	více než 115 pg/ml	49	0,91 (0,41–1,41)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	76	<i>reference</i>	
	ano	61	-0,17 (-0,67–0,34)	0,516

Ve vícerozměrném modelu lineární regrese hodnotící vliv parametrů na denzitu kyčle (**tabulka 18**) byl pozorován pokles denzity se zvyšujícím se věkem a vyšší denzita při obezitě. Ani v této analýze nebyl prokázán žádný konzistentní vliv délky či dávky léčby IPP na vývoj kostní denzity.

**Tabulka 18.** Vícerozměrná lineární regrese denzitometrie kyčle hodnocená dle T-skóre (N = 137)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	49	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	50	-0,50 (-0,90– -0,11)	<b>0,013</b>
	70 a více let	38	-1,19 (-1,64– -0,73)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BMI</b>	podvýživa a normální váha	42	<i>reference</i>	
	nadváha	65	0,26 (-0,13–0,64)	0,187
	obezita	30	0,53 (0,06–1,00)	<b>0,028</b>
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>	max 1 rok	25	<i>reference</i>	
	2 až 6 let	26	0,00 (-0,55–0,54)	0,989
	7 a více let s nízkým dávkováním	13	-0,43 (-1,08–0,23)	0,197
	7 a více let se standardním dávkováním	59	0,11 (-0,37–0,60)	0,638
	7 a více let se zvýšeným dávkováním	14	-0,19 (-0,86–0,48)	0,571
<b>Průměrná hodnota gastrinu</b>	do 115 pg/ml	88	<i>reference</i>	
	více než 115 pg/ml	49	0,30 (-0,06–0,66)	0,103
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	76	<i>reference</i>	
	ano	61	-0,07 (-0,44–0,29)	0,702

## Hodnocení individuálního vývoje kostní denzity u pacientů s dostupnými více měřeními v čase

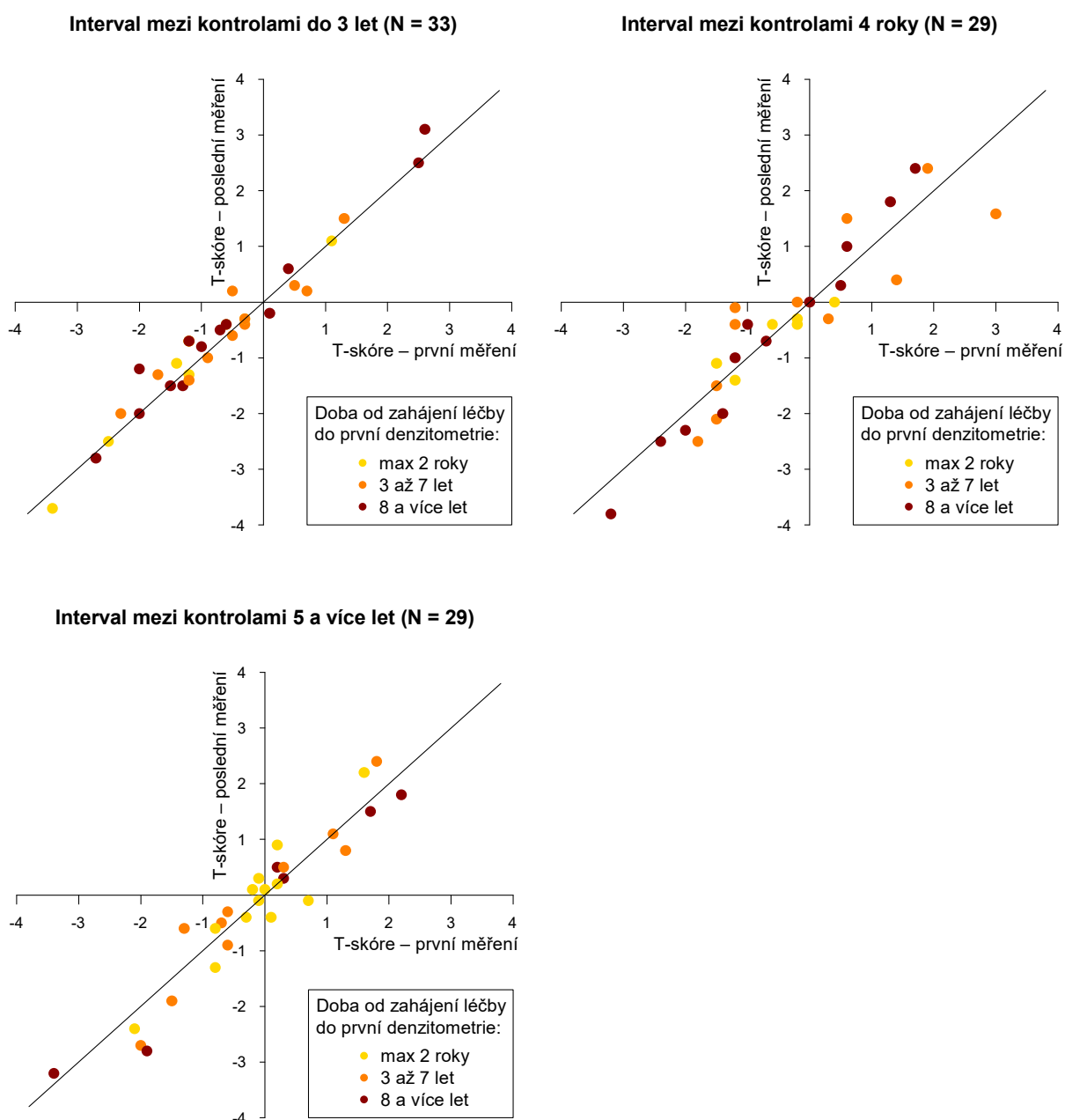
Změna T-skóre páteře hodnocená pomocí vícerozměrného lineárního regresního modelu hodnotícího vliv doby od zahájení léčby do první denzitometrie a doby mezi hodnocenými kontrolami na změnu v T-skóre páteře nepotvrdila žádný statisticky významný vliv. Lze interpretovat, že individuální vývoj T-skóre páteře v průběhu léčby RNJ se nelišil v závislosti na délce užívání medikace. (**tabulka 19**)

**Tabulka 19.** Individuální změna v T-skóre páteře – vícerozměrný model lineární regrese hodnotící vliv doby od zahájení léčby do první denzitometrie a doby mezi kontrolami denzitometrie (N = 91)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Doba od zahájení léčby do první denzitometrie</b>	max 2 rok	27	<i>reference</i>	
	3 až 7 let	33	-0,02 (-0,26–0,22)	0,878
	8 a více let	31	0,02 (-0,23–0,27)	0,875
<b>Doba mezi kontrolami denzitometrie</b>	do 3 let	33	<i>reference</i>	
	4 roky	29	-0,12 (-0,36–0,11)	0,293
	5 a více let	29	-0,13 (-0,37–0,11)	0,279

Grafické znázornění na **obrázku 7** ukazuje symetričnost rozložení prvních a posledních hodnot T-skóre páteře podél diagonály, bez trendu k odchýlení mezi jednotlivými podskupinami.

**Obrázek 7.** T-skóre páteře při první a poslední denzitometrii dle intervalu mezi kontrolami a dobou od zahájení léčby do první denzitometrie (N = 91)



Při podrobnější vícerozměrné analýze dalších klinických parametrů na vývoj T-skóre páteře byl pozorován jen statisticky významný vliv věku 50 až 69 let, ostatní parametry léčby včetně komorbidit a dávků IPP neměly na vývoj signifikantní vliv. **Tabulka 20**

**Tabulka 20.** Individuální změna v T-skóre páteře – modely lineární regrese adjustované na dobu od zahájení léčby do první denzitometrie a dobu mezi kontrolami denzitometrie (N = 91)

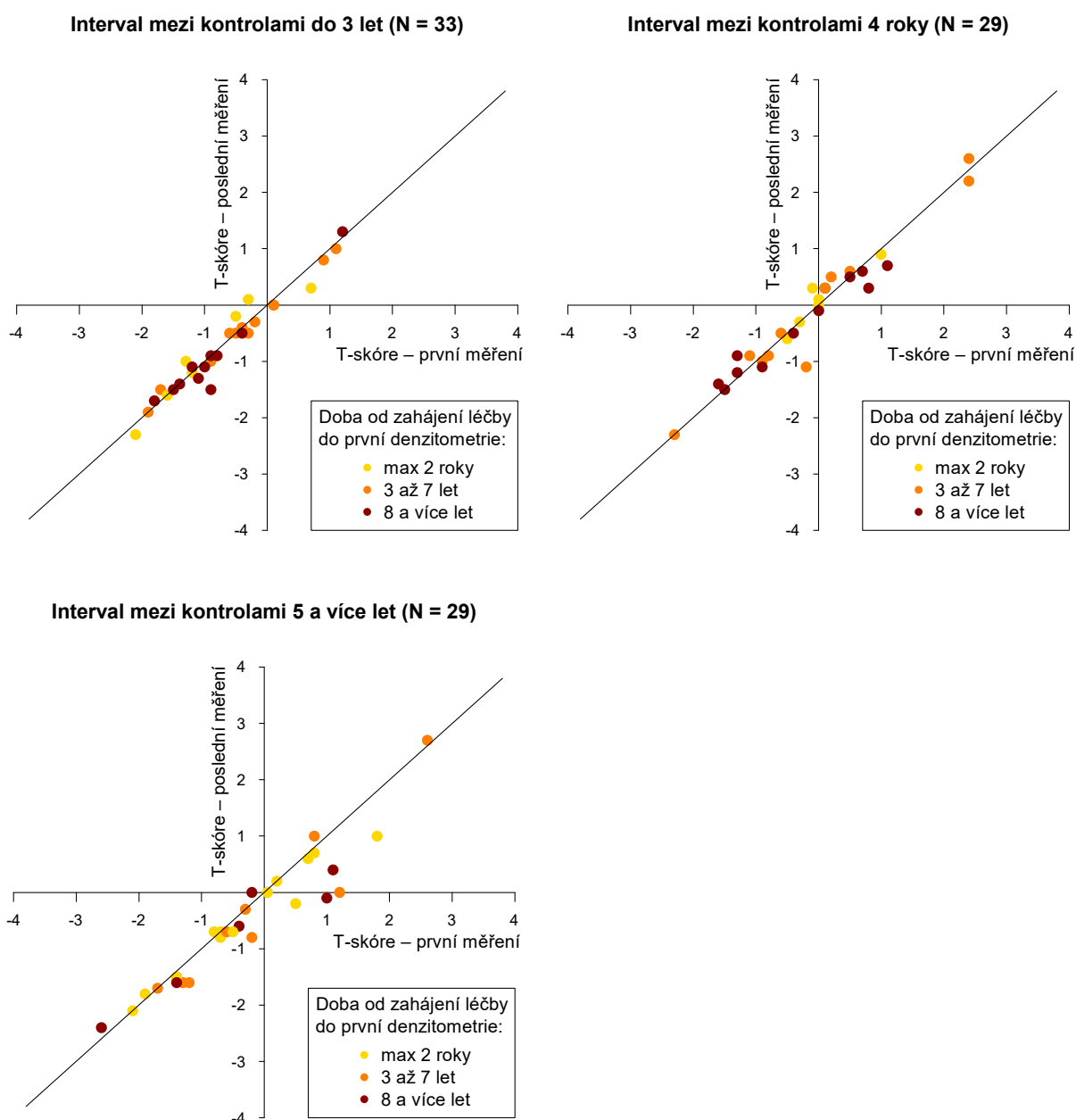
Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
Věk	méně než 50 let	27	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	34	-0,25 (-0,48–0,02)	<b>0,037</b>
	70 a více let	30	-0,05 (-0,29–0,19)	0,675
BMI	podvýživa a normální váha	29	<i>reference</i>	
	nadváha	45	0,14 (-0,08–0,37)	0,207
	obezita	17	-0,11 (-0,40–0,18)	0,437
Diagnóza	neerozivní refluxní nemoc	34	<i>reference</i>	
	refluxní ezofagitida	23	0,10 (-0,16–0,35)	0,443
	Barrettův jícn	34	-0,04 (-0,27–0,18)	0,713
Dávka léčiva	nízká dávka	13	<i>reference</i>	
	standardní dávka	62	0,11 (-0,18–0,40)	0,441
	zvýšená dávka	16	0,05 (-0,30–0,40)	0,790
Druh léčiva	omeprazol	38	<i>reference</i>	
	pantoprazol	17	0,01 (-0,27–0,30)	0,928
	lansoprazol	6	-0,10 (-0,52–0,31)	0,627
	esomeprazol	24	-0,02 (-0,27–0,23)	0,866
	rabeprazol	6	0,06 (-0,36–0,48)	0,782
Počet různých IPP	1	45	<i>reference</i>	
	2 a více	46	0,02 (-0,18–0,22)	0,845
Počet užívaných léků	0 až 4	64	<i>reference</i>	
	5 a více	27	0,08 (-0,14–0,30)	0,461
Kouření	vůbec	78	<i>reference</i>	
	nyňi nebo v minulosti	13	0,20 (-0,08–0,48)	0,164
Výskyt rizikové komorbidity	ne	43	<i>reference</i>	
	ano	48	-0,09 (-0,29–0,10)	0,346

Při hodnocení individuálního vývoje T-skóre kyčle pomocí vícerozměrného lineárního regresního modelu bylo u pacientů s intervalem mezi kontrolami 5 a více let pozorováno statisticky významné snížení hodnot T-skóre kyčle, a to v průměru o 0,22 jednotek. (**tabulka 21**) Tento vztah je pozorovatelný i ve třetím grafu na obrázku 8, kde se větší část pozorování nachází pod diagonálou.

**Tabulka 21.** Individuální změna v T-skóre kyčle – vícerozměrný model lineární regrese hodnotící vliv doby od zahájení léčby do první denzitometrie a doby mezi kontrolami denzitometrie (N = 91)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Doba od zahájení léčby do první denzitometrie</b>	max 2 rok	27	<i>reference</i>	
	3 až 7 let	33	-0,09 (-0,24–0,06)	0,225
	8 a více let	31	-0,11 (-0,27–0,04)	0,139
<b>Doba mezi kontrolami denzitometrie</b>	do 3 let	33	<i>reference</i>	
	4 roky	29	0,01 (-0,14–0,15)	0,911
	5 a více let	29	-0,22 (-0,36–0,07)	<b>0,004</b>

**Obrázek 8.** T-skóre kyčle při první a poslední denzitometrii dle intervalu mezi kontrolami a dobou od zahájení léčby do první denzitometrie (N = 91)



Po adjustaci na kategorizované časové intervaly nebyl prokázán žádný významný efekt dalších sledovaných proměnných na změnu T-skóre kyčle. (**tabulka 22**)

V hodnocení individuálního trendu vývoje T-skóre kyčle tak lze pozorovat statisticky významný pokles mezi kontrolami delšími jak 5 let, ale bez odlišností v závislosti na délce



léčby RNJ předcházející prvnímu vyšetření denzitometrie. Nebyla pozorována závislost na přítomnosti komorbidit ani dávce IPP.

**Tabulka 22.** Individuální změna v T-skóre kyčle – modely lineární regrese adjustované na dobu od zahájení léčby do první denzitometrie a dobu mezi kontrolami denzitometrie (N = 91)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	27	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	34	-0,09 (-0,24–0,05)	0,209
	70 a více let	30	-0,06 (-0,21–0,09)	0,419
<b>BMI</b>	podvýživa a normální váha	29	<i>reference</i>	
	nadváha	45	0,07 (-0,07–0,21)	0,336
	obezita	17	-0,05 (-0,23–0,13)	0,574
<b>Diagnóza</b>	neerozivní refluxní nemoc	34	<i>reference</i>	
	refluxní ezofagitida	23	0,05 (-0,11–0,21)	0,535
	Barrettův jícn	34	0,02 (-0,12–0,16)	0,743
<b>Dávka léčiva</b>	nízká dávka	13	<i>reference</i>	
	standardní dávka	62	0,08 (-0,10–0,26)	0,375
	zvýšená dávka	16	0,18 (-0,04–0,39)	0,107
<b>Druh léčiva</b>	omeprazol	38	<i>reference</i>	
	pantoprazol	17	0,05 (-0,12–0,22)	0,572
	lansoprazol	6	0,01 (-0,25–0,27)	0,941
	esomeprazol	24	0,01 (-0,14–0,16)	0,862
	rabeprazol	6	0,04 (-0,22–0,30)	0,756
<b>Počet různých IPP</b>	1	45	<i>reference</i>	
	2 a více	46	-0,02 (-0,14–0,10)	0,736
<b>Počet užívaných léků</b>	0 až 4	64	<i>reference</i>	
	5 a více	27	0,05 (-0,08–0,19)	0,436
<b>Kouření</b>	vůbec	78	<i>reference</i>	
	yní nebo v minulosti	13	0,04 (-0,13–0,22)	0,629
<b>Výskyt rizikové komorbidity</b>	ne	43	<i>reference</i>	
	ano	48	-0,01 (-0,13–0,11)	0,870

### 5.1.6. Polypy a nádory u pacientů s RNJ

#### Vztah IPP a žaludečních FGP u pacientů s RNJ

Analýza zaměřená na pacienty dlouhodobě léčené s RNJ zahrnovala též hodnocení výskytu žaludečních polypů z fundických žlázek. I když zahrnovala menší počty pacientů, získané výsledky bylo možno statisticky vyhodnotit u 216 léčených IPP a 809 kontrol. Osoby s délkou léčby trvající 6 a více let se standardním nebo zvýšeným dávkováním mají významně zvýšenou šanci na vznik polypu v porovnání s osobami bez léčby nebo s léčbou do jednoho roku. V případě délky léčby 6 až 10 let se jedná o více než 13násobný nárůst šance, u pacientů léčených více než 10 let je šance 27násobná v porovnání s referencí. **(tabulka 23)** Tyto výsledky jsou v souladu s jiným větším souborem analyzovaným v další části práce.

**Tabulka 23.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP u pacientů s RNJ (N = 1 025)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	360	<i>reference</i>
	50 až 69 let	374	0,60 (0,32–1,10)
	70 a více let	291	0,53 (0,26–1,02)
<b>Pohlaví</b>	muž	531	<i>reference</i>
	žena	494	1,49 (0,88–2,53)
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>	vůbec nebo méně než 1 rok	809	<i>reference</i>
	1 rok až 5 let	54	1,64 (0,38–4,93)
	6 až 10 let s nízkým dávkováním	23	0,00 (*)
	6 až 10 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	56	13,63 (6,70–27,38)
	více než 10 s nízkým dávkováním	14	2,28 (0,12–12,15)
	více než 10 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	69	27,40 (14,75–51,92)

\* Interval spolehlivosti není reportován z důvodu velkého rozpětí.

#### Výskyt jiných nádorů u pacientů dlouhodobě léčených s RNJ

U kohorty pacientů s RNJ bylo v průběhu dlouhodobé léčby u 10 (4,4 %) z nich (průměrného věku 73,8 let) diagnostikováno nádorové onemocnění. Z toho 3x kolorektální karcinom, po jednom karcinom prsu, karcinom jater, karcinom hlasivek, karcinom močového měchýře, lymfom střeva, karcinom pankreatu a karcinom žaludku. U dvou pacientů byly nádory

zachyceny v bezpříznakovém stádiu, kolorektální karcinom při screeningové kolonoskopii a karcinom žaludku při plánované kontrolní gastroskopii po 5 letech léčby RNJ. Jen v jednom případě, u pacienta s lymfomem střeva, byl nádor diagnostikován v prvním roce léčby RNJ a nelze tak vyloučit výskyt refluxních symptomů v důsledku nádorového onemocnění. U ostatních diagnostice nádoru předcházela léčba IPP v rozmezí 5–14 let.

## 5.2. Dlouhodobá léčba RNJ a hodnocení laboratorních parametrů

Popisná charakteristika získaných laboratorních parametrů a relativní zastoupení hodnot mimo referenční interval je uvedeno v přehledové **tabulce 24**. Dle deskriptivního pohledu nedochází u většiny sledovaných parametrů k výraznější odchylce od normálu. Lze pozorovat relativně četný mírný nedostatek vitamínu D a relativně četné mírné zvýšení gastrinu v séru.

**Tabulka 24.** Souhrn laboratorních parametrů vyšetřených v séru u pacientů léčených pro RNJ během celého období let 2000-2020.

Charakteristika	Počet měření	průměr (SD)	medián (min–max)	Relativní četnost hodnot mimo referenční rozmezí	
				<	>
Vápník [mmol/l]	414	2,38 (0,09)	2,38 (2,13-2,69)	0,0 %	1,4 %
Fosfor [mmol/l]	379	1,04 (0,17)	1,03 (0,63-1,63)	5,3 %	1,0 %
Hořčík [mmol/l]	413	0,85 (0,07)	0,85 (0,55-1,19)	2,7 %	3,6 %
Vitamin D [nmol/l]	316	56,4 (26,8)	53,2 (10-213)	43,3 %	0,9 %
Vitamin B12 [pmol/l]	396	291,8 (111,5)	274 (38-1002)	2,5 %	1,0 %
Saturace transferinu	355	0,27 (0,09)	0,27 (0,03-0,68)	20,6 %	2,8 %
Hemoglobin [g/l]	407	144,8 (12,7)	144 (98-171)	4,9 %	1,2 %
MCV [fl]	407	87,8 (4,3)	88 (67-101)	2,9 %	3,2 %
Ferritin [ug/l]	320	138,7 (109,3)	108 (7-625)	6,9 %	0,9 %
Gastrin [pg/ml]	400	134,1 (186,0)	82 (10-1773)	1,5 %	35,5 %

K posouzení trendu vývoje byly jednotlivé parametry jedno i vícerozměrně analyzovány dle parametrů dávky a délky léčby IPP a jsou podrobně uvedeny v následujících tabulkách. Uvedená velikost souboru N odpovídá vždy počtu pacientů s vyšetřeným parametrem.

### 5.2.1 Minerály v séru

#### Vápník

Nebyl nalezen žádný parametr léčby IPP se statisticky významným vlivem na hodnotu kalcémie.

**Tabulka 25.** Vápník – model lineární regrese hodnotící kombinaci délky léčby a dávkování léčiva (N = 208)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>	max 1 rok	<i>reference</i>	
	2 až 9 let s nízkým dávkováním	0,01 (-0,03–0,06)	0,546
	2 až 9 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	0,00 (-0,04–0,03)	0,858
	10 a více let s nízkým dávkováním	0,02 (-0,03–0,07)	0,366
	10 a více let se standardním dávkováním	0,03 (0,00–0,06)	0,087
10 a více let se zvýšeným dávkováním	-0,03 (-0,08–0,02)	0,173	

#### Fosfor

Nebyl nalezen žádný faktor se statisticky významným vlivem na hodnotu fosfatémie.

**Tabulka 26.** Fosfor – jednorozměrné modely lineární regrese (N = 142)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP</b>	max 1 rok	<i>reference</i>	
	2 až 6 let	-0,01 (-0,10–0,08)	0,868
	7 až 10 let	-0,01 (-0,09–0,06)	0,702
	více než 10 let	-0,02 (-0,09–0,05)	0,603
<b>Dávka léčiva</b>	s léčbou max 1 rok	<i>reference</i>	
	nízká dávka	0,03 (-0,06–0,12)	0,495
	standardní dávka	-0,01 (-0,08–0,05)	0,737
	zvýšená dávka	-0,07 (-0,16–0,02)	0,114

## Hořčík

V závislosti na parametrech léčby IPP nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotách magnezémie. V průběhu dlouhodobé léčby ani vyšší dávky IPP nebyl žádný trend k poklesu hladiny hořčíku pozorován. Jen u jednoho pacienta byla již v úvodu léčby zjištěna hodnota na hranici těžké hypomagnezémie (0,55 mmol/l), bez klinických projevů, v čase stacionární a při současné přítomnosti komorbidit a užívání 5 jiných léků.

**Tabulka 27.** Hodnocení vztahu mezi hodnotami hořčíku a parametry léčby IPP pomocí Kruskalova-Wallisova testu (N = 142)

Charakteristika	N	Hořčík v séru (mmol/l)		P-hodnota
		průměr (SD)	medián (min–max)	
<b>Délka léčby IPP</b>				
max 1 rok	39	0,84 (0,07)	0,85 (0,61–0,99)	0,112
2 až 6 let	17	0,81 (0,06)	0,82 (0,68–0,90)	
7 až 10 let	37	0,85 (0,08)	0,87 (0,61–0,99)	
více než 10 let	49	0,84 (0,06)	0,85 (0,66–0,93)	
<b>Dávka léčiva</b>				
s léčbou max 1 rok	39	0,84 (0,07)	0,85 (0,61–0,99)	0,874
nízká dávka	18	0,86 (0,06)	0,86 (0,70–0,99)	
standardní dávka	66	0,84 (0,07)	0,85 (0,66–0,98)	
zvýšená dávka	19	0,84 (0,07)	0,85 (0,61–0,92)	

### 5.2.2. Hladiny vitaminů

#### Vitamin D

Průměrná koncentrace vitaminu D v séru u pacientů s RNJ byla na hranici mírného nedostatku, pod optimálním rozmezím. V rámci analýzy nebyl identifikován žádný statisticky významný faktor léčby IPP ovlivňující vývoj sérové hladiny vitaminu D v čase.

**Tabulka 28.** Vitamin D – jednorozměrné modely lineární regrese (N = 142)

Charakteristika		N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP</b>	max 1 rok	28	<i>reference</i>	
	2 až 6 let	23	-8,00 (-21,90–5,90)	0,257
	7 až 10 let	42	-0,53 (-12,58–11,52)	0,931
	více než 10 let	49	0,01 (-11,70–11,71)	0,999
<b>Dávka léčiva</b>	s léčbou max 1 rok	28	<i>reference</i>	
	nízká dávka	19	4,06 (-10,65–18,77)	0,586
	standardní dávka	74	-3,24 (-14,22–7,74)	0,561
	zvýšená dávka	21	-2,06 (-16,34–12,23)	0,776

### Vitamin B12

Ani v případě vitaminu B12 nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami definovanými léčbou.

**Tabulka 29.** Hodnocení vztahu mezi hodnotami vitaminu B12 a parametry léčby IPP pomocí Kruskalova-Wallisova testu (N = 142)

Charakteristika	N	Vitamin B12		P-hodnota
		průměr (SD)	medián (min–max)	
<b>Délka léčby IPP</b>				
max 1 rok	36	307 (127)	286 (74–645)	0,639
2 až 6 let	19	303 (126)	280 (100–634)	
7 až 10 let	39	294 (117)	282 (38–643)	
více než 10 let	48	273 (88)	265 (116–563)	
<b>Dávka léčiva</b>				
s léčbou max 1 rok	36	307 (127)	286 (74–645)	0,873
nízká dávka	18	269 (85)	266 (100–412)	
standardní dávka	69	287 (104)	276 (38–634)	
zvýšená dávka	19	302 (135)	278 (89–643)	

### 5.2.3. Laboratorní parametry související s metabolismem železa

#### Saturace transferinu železem

Vícerozměrná lineární regrese ukázala statisticky významně vyšší hodnoty saturace u pacientů s nízkým dávkováním IPP v rozsahu 2 až 9 let ve srovnání s výsledky osob léčených do jednoho roku. Vzhledem k relativně nízkým počtům v jednotlivých skupinách je tento statistický nález

v kontextu ostatních výsledků velmi pravděpodobně bez klinického významu a jde jen o statistickou významnost analyzovaných dat.

**Tabulka 30.** Saturace transferinu železem – model lineární regrese hodnotící kombinaci délky léčby a dávkování léčiva (N = 187)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>			
max 1 rok	43	<i>reference</i>	
2 až 9 let s nízkým dávkováním	14	0,09 (0,03–0,14)	<b>0,002</b>
2 až 9 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	54	0,01 (-0,02–0,05)	0,529
10 a více let s nízkým dávkováním	12	0,05 (-0,01–0,11)	0,107
10 a více let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	64	0,01 (-0,03–0,04)	0,599

### Koncentrace hemoglobinu

Modely sumarizované v tabulce 31 neukazují na statisticky významný vliv parametrů léčby na hodnoty hemoglobinu.

**Tabulka 31.** Hemoglobin – jednorozměrné modely lineární regrese (N = 142)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP</b>			
max 1 rok	38	<i>reference</i>	
2 až 6 let	18	-0,65 (-7,85–6,56)	0,860
7 až 10 let	38	-0,79 (-6,57–4,99)	0,787
více než 10 let	48	-1,60 (-7,07–3,87)	0,565
<b>Dávka léčiva</b>			
s léčbou max 1 rok	38	<i>reference</i>	
nízká dávka	18	1,74 (-5,42–8,91)	0,631
standardní dávka	67	-2,37 (-7,45–2,72)	0,359
zvýšená dávka	19	0,47 (-6,56–7,51)	0,894

### Střední objem erytrocytu (MCV)

Při zohlednění kombinace délky léčby a dávkování léčiva dosahovali vyšších hodnot MCV pacienti se standardním nebo zvýšeným dávkováním a/nebo ti léčení déle. I když byl statistický

trend nárůstu MCV pozorován, v absolutních číslech jde o nárůst oproti průměru referenční skupiny 86,3 fl dle koeficientu beta o 1,75 až 3,15 fl, což je klinicky minimálně významné.

**Tabulka 32.** MCV – model lineární regrese hodnotící kombinaci délky léčby a dávkování léčiva (N = 205)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>			
max 1 rok	53	<i>reference</i>	
2 až 9 let s nízkým dávkováním	16	1,43 (-1,05–3,92)	0,258
2 až 9 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	51	1,75 (0,04–3,46)	<b>0,045</b>
10 a více let s nízkým dávkováním	15	2,71 (0,16–5,26)	<b>0,037</b>
10 a více let se standardním dávkováním	55	2,17 (0,49–3,85)	<b>0,012</b>
10 a více let se zvýšeným dávkováním	15	3,15 (0,60–5,70)	<b>0,016</b>

### Ferritin v séru

Výsledky testů pro jednotlivé parametry léčby IPP a hodnoty ferritinu jsou obsaženy v tabulce 33. Skupiny se mezi sebou v hodnotách ferritinu statisticky významně nelišily.

**Tabulka 33.** Hodnocení vztahu mezi hodnotami ferritinu a parametry léčby IPP pomocí Kruskalova-Wallisova testu (N = 142)

Charakteristika	N	Ferritin		P-hodnota
		průměr (SD)	medián (min–max)	
<b>Délka léčby IPP</b>				
max 1 rok	32	128 (97)	100 (11–426)	0,892
2 až 6 let	21	148 (147)	112 (14–625)	
7 až 10 let	42	138 (116)	92 (7–426)	
více než 10 let	47	151 (124)	122 (10–566)	
<b>Dávka léčiva</b>				
s léčbou max 1 rok	32	128 (97)	100 (11–426)	0,113
nízká dávka	19	199 (164)	146 (33–625)	
standardní dávka	70	143 (117)	117 (7–566)	
zvýšená dávka	21	103 (94)	82 (15–359)	



#### 5.2.4. Gastrin v séru

Pro hodnocení gastrinu bylo nutné provést jeho logaritmickou transformaci. V takto transformovaném modelu  $e^{\beta}$  v případě kategoriálních proměnných udává, kolikrát se zvýšila (resp. snížila) hodnota vysvětlované proměnné. Jednorozměrná analýza ukázala trend k nárůstu u největší skupiny pacientů se standardním dávkováním, bez ohledu na použité léčivo ze skupiny IPP. (**tabulka 34**) Po zohlednění délky léčby u všech osob s vyplněnou hodnotou gastrinu je v **tabulce 35** patrné, že vyšší hodnoty gastrinu byly naměřeny u osob se standardním nebo zvýšeným dávkováním v porovnání s pacienty s léčbou trvající maximálně 1 rok. U osob s léčbou trvající déle než 10 let v kombinaci s nízkým dávkováním byly naměřeny nižší hodnoty gastrinu oproti referenci. Vzhledem k logaritmické transformaci je absolutní nárůst součinem geometrického průměru a  $e^{\beta}$  tj. při průměru referenční skupiny 58,1 pg/ml a koeficientů 0,45, -0,62 a 0,57 na 91,2, 31,3 a 102,8 pg/ml dle příslušného řádku tabulky 35.

V tabulce 36 je prezentována průměrná hodnota gastrinu v séru ze 400 měření od celkem 142 pacientů, rozděleně dle délky terapie IPP.

**Tabulka 34.** Gastrin – jednorozměrné modely lineární regrese s logaritmickou transformací vysvětlované proměnné (N = 142)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota	
<b>Délka léčby IPP</b>	max 1 rok	32	<i>reference</i>	
	2 až 6 let	21	0,39 (-0,14–0,92)	0,149
	7 až 10 let	39	0,13 (-0,32–0,58)	0,567
	více než 10 let	50	0,36 (-0,07–0,79)	0,101
<b>Dávka léčiva</b>	s léčbou max 1 rok	32	<i>reference</i>	
	nízká dávka	18	-0,44 (-0,97–0,10)	0,110
	standardní dávka	72	0,41 (0,02–0,80)	<b>0,037</b>
	zvýšená dávka	20	0,47 (-0,04–0,99)	0,073
<b>Druh léčiva</b>	s léčbou max 1 rok	32	<i>reference</i>	
	omeprazol	47	0,25 (-0,18–0,69)	0,254
	pantoprazol	18	0,31 (-0,25–0,87)	0,280
	lansoprazol	10	0,34 (-0,36–1,03)	0,340
	esomeprazol	29	0,32 (-0,17–0,81)	0,205
	rabeprazol	6	0,19 (-0,66–1,04)	0,661

**Tabulka 35.** Gastrin – model lineární regrese s logaritmickou transformací vysvětlované proměnné hodnotící kombinaci délky léčby a dávkování IPP (N = 202)

Charakteristika	N	Koeficient beta (95% IS)	P-hodnota
<b>Délka léčby IPP a dávkování léčiva</b>			
max 1 rok	47	<i>reference</i>	
2 až 9 let s nízkým dávkováním	16	0,04 (-0,46–0,55)	0,870
2 až 9 let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	55	0,45 (0,10–0,80)	<b>0,011</b>
10 a více let s nízkým dávkováním	14	-0,62 (-1,16–-0,09)	<b>0,021</b>
10 a více let se standardním nebo zvýšeným dávkováním	70	0,57 (0,24–0,90)	<b>0,001</b>

**Tabulka 36.** Průměrná hladina gastrinu dle intervalu délky léčby, hodnocena všechna měření (N = 400). Pro přítomnost odlehlých hodnot prezentovány kvartily, ne minimální a maximální hodnoty.

Charakteristika	N	Gastrin v séru (pg/ml)	
		průměr (SD)	medián (25 %–75 %)
<b>Délka léčby IPP</b>			
max 1 rok	47	109 (208)	53 (32–100)
2 až 6 let	133	124 (171)	80 (42–148)
7 až 10 let	144	143 (203)	92 (50–174)
více než 10 let	76	143 (128)	94 (49–207)

### 5.3. Vliv IPP na výskyt žaludečních polypů na kohortě endoskopovaných pacientů

#### 5.3.1. Charakteristika souboru

V průběhu druhé části studie byla získána data o výskytu žaludečních polypů a užívání IPP od 2 723 endoskopovaných pacientů. Průměrný věk pacientů byl  $60 \pm 17$  let (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka SD). Mírně převažovali muži 1 461 (53,7 %). U 1 026 pacientů byl k dispozici údaj o tělesné hmotnosti. Pacienti, kteří v době vyšetření neužívali IPP nebo nasazení léčby předcházelo endoskopické vyšetření méně jak 3 měsíce představovali 40,1 % souboru, z nich jen 914 (33,6 %) nikdy ani v minulosti nemělo IPP nasazený. V dalším hodnocení byli použiti jako srovnávací kontrolní skupina. Detailní informace o délce užívání IPP rozdělené na kategorií po několika letech, dávku IPP, druh léčiva v době endoskopie a indikaci léčby je prezentován v **tabulce 37**. Celkem 448 (16,5 %) pacientů mělo při vyšetření nalezen žaludeční polyp. Dominovaly polypy z fundických žlázek (75 % ze všech polypů) a polypy hyperplastické (22 %, zařazené do skupiny jiných polypů), polypy s dysplázií nebo neuroendokrinní nádor byly vzácné a 6 pacientů mělo polypy různého druhu. U 1 362 (50 %) pacientů bylo k dispozici vyšetření na *H. pylori* ze vzorku odebraného při endoskopii, z nich 86 % bylo negativních.

**Tabulka 37.** Základní charakteristika souboru – analýza žaludečních polypů a IPP

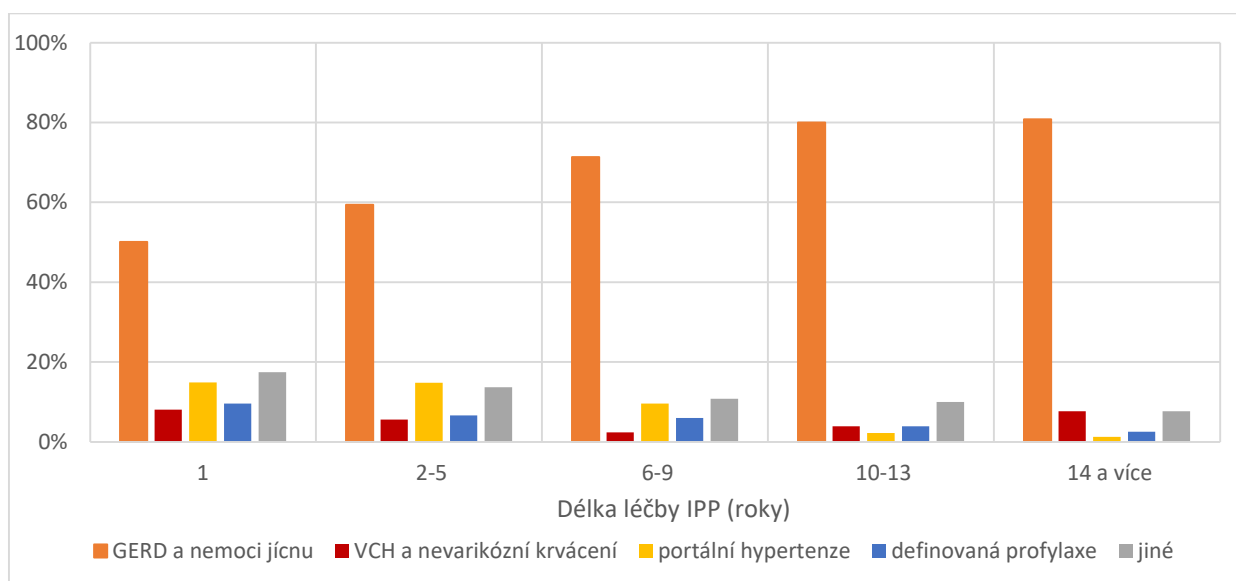
Charakteristika (N = 2723)	průměr (SD)	medián (min–max)
Věk [roky]	60 (17)	62 (18–99)
Váha [kg] (N = 1026)	78 (17)	78 (30–147)
Charakteristika	n	%
<b>Pohlaví</b>	muži	1 461 53,7 %
	ženy	1 262 46,3 %
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 093 40,1 %
	3 měsíce až 1 rok	471 17,3 %
	2 až 5 let	650 23,9 %
	6 až 9 let	251 9,2 %
	10 až 13 let	180 6,6 %
	14 a více let	78 2,9 %
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	914 33,6 %
	nízká dávka	151 5,5 %
	standardní dávka	1 151 42,3 %
	zvýšená dávka	328 12,0 %
	PPI do 3 měsíců před endoskopií	162 5,9 %
	dlouhodobě v historii	17 0,6 %
	bez léčby v době gastroscopie	931 34,2 %

	<i>IPP v době gastroscopie</i>	1792	65,8 %
<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	omeprazol	1 246	45,8 %
	pantoprazol	299	11,0 %
	lansoprazol	40	1,5 %
	esomeprazol	117	4,3 %
	rabeprazol	46	1,7 %
	pacient věděl, že léčiva střídal	44	1,6 %
	<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	914
	GERD a nemoci jícnu	1 071	39,3 %
	VCH a nevarikózní krvácení	108	4,0 %
	portální hypertenze	207	7,6 %
	definovaná profylaxe	140	5,1 %
	jiné	283	10,4 %
<b>Polypy</b>	žádné	2 224	81,7 %
	viditelný polyp	448	16,5 %
	změny sliznice polékové	51	1,9 %
<b>Polyp z fundických žlázek (FGP)</b>		336	12,3 %
<b>Polyp s dysplázií nebo karcinomem</b>		4	0,1 %
<b>Neuroendokrinní tumor</b>		11	0,4 %
<b>Jiné polypy</b>		99	3,6 %
<b>Infekce <i>H. pylori</i> (N = 1362)</b>	negativní	1 172	43,0 %
	pozitivní	99	3,6 %
	eradikován	91	3,3 %
	nevyplněno	1 361	50,0 %

Není-li uvedeno N zvlášť, jsou údaje dostupné v celém souboru (N = 2 723)

Většina pacientů s léčbou měla standardní dávkování IPP (tzn. jedenkrát denně). Zvýšená dávka (tzn. dvakrát denně, nebo zdvojená dávka, případně kombinace) byla podávána u 328 pacientů (12,0 %) a dávka snižená (tzn. poloviční a nepravidelná, ale alespoň jednou týdně) u 151 pacientů (5,5 %). Nejčastěji používaným druhem léčiva podávaným v době gastroscopie byl omeprazol, mezi uživateli IPP ho v době vyšetření užívalo 69,5 %. Mezi pacienty užívajícími IPP jednoznačně převládala indikace z důvodu RNJ a jiných nemocí jícnu a to v 59,2 %. Ostatní 4 skupiny chorob (vředová choroba a nevarikózní krvácení, portální hypertenze, definovaná profylaxe při rizikové medikaci a skupina jiné) se podílely na zbývajících indikacích pro léčbu. S narůstající délkou léčby IPP výrazně převažovala indikace pro RNJ a choroby jícnu. **(obrázek 9)**

**Obrázek 9.** Relativní zastoupení indikací dle délky léčby IPP



V tabulce 38 jsou uvedeny základní popisné charakteristiky dle výskytu žaludečního polypu. Skupiny se lišily v zastoupení pohlaví s vyšším výskytem polypů u žen. Dále jsou patrné rozdíly ve věze, léčbě a její indikaci. Léčba byla delší a dávkování vyšší u pacientů s výskytem polypu. Osoby s výskytem polypu měly také nižší relativní četnost infekce *H. pylori*. Celkově se žaludeční polypy vyskytovaly u 69/914 (7,5 %) pacientů bez medikace IPP a u 379/1 809 (21,0 %) pacientů užívajících IPP.

**Tabulka 38.** Popisná statistika souboru dle výskytu žaludečního polypu

Charakteristika	Bez výskytu polypu (N = 2 275)		S výskytem polypu (N = 448)		Frekvence výskytu polypu dle charakteristiky	
	průměr (SD)	medián (min–max)	průměr (SD)	medián (min–max)		
Věk [roky]	60 (17)	62 (18–99)	61 (15)	64 (18–93)		
Váha [kg]	78 (17)	76 (30–140)	82 (18)	80 (49–147)		
<b>Charakteristika</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Pohlaví</b>	muži	1 247	54,8 %	214	47,8 %	14,6 %
	ženy	1 028	45,2 %	234	52,2 %	18,5 %

<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 005	44,2 %	88	19,6 %	8,1 %
	3 měsíce až 1 rok	432	19,0 %	39	8,7 %	8,3 %
	2 až 5 let	528	23,2 %	122	27,2 %	18,8 %
	6 až 9 let	173	7,6 %	78	17,4 %	31,1 %
	10 až 13 let	108	4,7 %	72	16,1 %	40,0 %
	14 a více let	29	1,3 %	49	10,9 %	62,8 %
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	845	37,1 %	69	15,4 %	7,5 %
	nízká dávka	120	5,3 %	31	6,9 %	20,5 %
	standardní dávka	902	39,6 %	249	55,6 %	21,6 %
	zvýšená dávka	248	10,9 %	80	17,9 %	24,4 %
	PPI do 3 měsíců před endoskopií dlouhodobě v historii	149	6,5 %	13	2,9 %	8,0 %
<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	bez léčby v době gastroscopie	856	37,6 %	75	16,7 %	8,1 %
	omeprazol	1 016	44,7 %	230	51,3 %	18,5 %
	pantoprazol	236	10,4 %	63	14,1 %	21,1 %
	lansoprazol	27	1,2 %	13	2,9 %	32,5 %
	esomeprazol	81	3,6 %	36	8,0 %	30,8 %
	rabeprazol	36	1,6 %	10	2,2 %	21,7 %
	pacient věděl, že léčiva střídal	23	1,0 %	21	4,7 %	47,7 %
	<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	845	37,1 %	69	15,4 %
GERD a nemoci jícnu		816	35,9 %	255	56,9 %	23,8 %
VCH a nevarikózní krvácení		99	4,4 %	9	2,0 %	8,3 %
portální hypertenze		177	7,8 %	30	6,7 %	14,5 %
definovaná profylaxe		118	5,2 %	22	4,9 %	15,7 %
jiné		220	9,7 %	63	14,1 %	22,3 %
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>		negativní	885	38,9 %	287	64,1 %
	pozitivní	88	3,9 %	11	2,5 %	11,1 %
	eradikován	84	3,7 %	7	1,6 %	7,7 %
	nevyplněno	1 218	53,5 %	143	31,9 %	10,5 %

V tabulce 39 je základní popisná charakteristika zúžená jen na výskyt polypů z fundických žlázek. Polypy z fundických žlázek se vyskytovaly u 39/914 (4,3 %) pacientů bez medikace IPP a u 297/1 809 (16,4 %) pacientů užívajících IPP. Prevalence polypů narůstala s prodlužující se délkou léčby.

**Tabulka 39.** Popisná statistika dle výskytu polypu z fundických žlázek (FGP)

Charakteristika		Bez výskytu FGP (N = 2 387)		S výskytem FGP (N = 336)		Frekvence výskytu FGP dle charakteristiky
		průměr (SD)	medián (min– max)	průměr (SD)	medián (min–max)	
<b>Věk [roky]</b>		60 (17)	62 (18–99)	60 (16)	64 (18–93)	
<b>Váha [kg]*</b>		78 (18)	77 (30–147)	79 (16)	80 (49–140)	
Charakteristika		n	%	n	%	%
<b>Pohlaví</b>	muži	1 308	54,8 %	153	45,5 %	10,5 %
	ženy	1 079	45,2 %	183	54,5 %	14,5 %
<b>Délka léčby IPP v době gastroskopie</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 039	43,5 %	54	16,1 %	4,9 %
	3 měsíce až 1 rok	449	18,8 %	22	6,5 %	4,7 %
	2 až 5 let	569	23,8 %	81	24,1 %	12,5 %
	6 až 9 let	182	7,6 %	69	20,5 %	27,5 %
	10 až 13 let	115	4,8 %	65	19,3 %	36,1 %
	14 a více let	33	1,4 %	45	13,4 %	57,7 %
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	875	36,7 %	39	11,6 %	4,3 %
	nízká dávka	122	5,1 %	29	8,6 %	19,2 %
	standardní dávka	964	40,4 %	187	55,7 %	16,2 %
	zvýšená dávka	262	11,0 %	66	19,6 %	20,1 %
	PPI do 3 měsíců před endoskopií	152	6,4 %	10	3,0 %	6,2 %
	dlouhodobě v historii	12	0,5 %	5	1,5 %	29,4 %
<b>Druh léčiva v době gastroskopie</b>	bez léčby v době gastroskopie	887	37,2 %	44	13,1 %	4,7 %
	omeprazol	1 072	44,9 %	174	51,8 %	14,0 %
	pantoprazol	249	10,4 %	50	14,9 %	16,7 %
	lansoprazol	31	1,3 %	9	2,7 %	22,5 %
	esomeprazol	87	3,6 %	30	8,9 %	25,6 %
	rabeprazol	36	1,5 %	10	3,0 %	21,7 %

	pacient věděl, že léčiva střídal	25	1,0 %	19	5,7 %	43,2 %
<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	875	36,7 %	39	11,6 %	4,3 %
	GERD a nemoci jícnu	853	35,7 %	218	64,9 %	20,4 %
	VCH a nevarikózní krvácení	101	4,2 %	7	2,1 %	6,5 %
	portální hypertenze	200	8,4 %	7	2,1 %	3,4 %
	definovaná profylaxe	122	5,1 %	18	5,4 %	12,9 %
	jiné	236	9,9 %	47	14,0 %	16,6 %
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	956	40,1 %	216	64,3 %	18,4 %
	pozitivní	94	3,9 %	5	1,5 %	5,1 %
	eradikován	88	3,7 %	3	0,9 %	3,3 %
	nevyplněno	1 249	52,3 %	112	33,3 %	8,2 %

\* Váha nebyla vyplněna u 1 498 pacientů bez výskytu FGP a u 199 pacientů s výskytem FGP.

Popisná charakteristika souboru rozčleněného dle výskytu jiného polypu (dominantně hyperplastického) je podrobně uvedena v **tabulce 40**. Jiné polypy se vyskytovaly u 22/914 (2,4 %) pacientů bez medikace IPP a u 77/1 809 (4,3 %) pacientů užívajících IPP.

**Tabulka 40.** Základní popisná statistika dle výskytu jiných polypů

Charakteristika	Bez výskytu jiných polypů (N = 2 624)		S výskytem jiných polypů (N = 99)		Frekvence výskytu jiných polypů dle charakteristiky	
	průměr (SD)	medián (min– max)	průměr (SD)	medián (min– max)		
<b>Věk [roky]</b>	60 (17)	62 (18– 99)	64 (13)	65 (27–91)		
<b>Váha [kg]*</b>	78 (17)	77 (30– 140)	88 (21)	84 (50–147)		
<b>Charakteristika</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Pohlaví</b>	muži	1 409	53,7 %	52	52,5 %	3,6 %
	ženy	1 215	46,3 %	47	47,5 %	3,7 %
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 068	40,7 %	25	25,3 %	2,3 %
	3 měsíce až 1 rok	456	17,4 %	15	15,2 %	3,2 %
	2 až 5 let	613	23,4 %	37	37,4 %	5,7 %
	6 až 9 let	241	9,2 %	10	10,1 %	4,0 %
	10 až 13 let	174	6,6 %	6	6,1 %	3,3 %
	14 a více let	72	2,7 %	6	6,1 %	7,7 %
<b>Dávka léčiva</b>	bez léčby	892	34,0 %	22	22,2 %	2,4 %



	nízká dávka	150	5,7 %	1	1,0 %	0,7 %
	standardní dávka	1 092	41,6 %	59	59,6 %	5,1 %
	zvýšená dávka	314	12,0 %	14	14,1 %	4,3 %
	PPI do 3 měsíců před endoskopií	159	6,1 %	3	3,0 %	1,9 %
	dlouhodobě v historii	17	0,6 %	0	0,0 %	0,0 %
<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	bez léčby v době gastroscopie	909	34,6 %	22	22,2 %	2,4 %
	omeprazol	1 193	45,5 %	53	53,5 %	4,3 %
	pantoprazol	287	10,9 %	12	12,1 %	4,0 %
	lansoprazol	36	1,4 %	4	4,0 %	10,0 %
	esomeprazol	110	4,2 %	7	7,1 %	6,0 %
	rabeprazol	46	1,8 %	0	0,0 %	0,0 %
	pacient věděl, že léčiva střídal	43	1,6 %	1	1,0 %	2,3 %
<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	892	34,0 %	22	22,2 %	2,4 %
	GERD a nemoci jícnu	1 037	39,5 %	34	34,3 %	3,2 %
	VCH a nevarikózní krvácení	106	4,0 %	2	2,0 %	1,9 %
	portální hypertenze	184	7,0 %	23	23,2 %	11,1 %
	definovaná profylaxe	135	5,1 %	5	5,1 %	3,6 %
	jiné	270	10,3 %	13	13,1 %	4,6 %
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	1 107	42,2 %	65	65,7 %	5,5 %
	pozitivní	94	3,6 %	5	5,1 %	5,1 %
	eradikován	87	3,3 %	4	4,0 %	4,4 %
	nevyplněno	1 336	50,9 %	25	25,3 %	1,8 %

\* Váha nebyla vyplněna u 1 640 pacientů bez výskytu jiných polypů a u 57 pacientů s jejich výskytem.

Z uvedených popisných rozdělení bylo možné vypočítat jednorozměrné analýzy k identifikaci významných charakteristik a dle nich i následné vícerozměrné analýzy. Z důvodu nízkých četností byly dvě nejvyšší kategorie délky léčby (10 až 13 let, 14 a více let) sloučeny. Pro zjištění i nelineárních trendů byly spojitě charakteristiky věk a váha pacienta kategorizovány. Délka a dávka léčiva byla hodnocena z několika pohledů. Při použití referenční skupiny zahrnující jednak pacienty bez léčby buď s nebo bez pacientů užívajících IPP do 3 měsíců a s a nebo bez předchozí historie léčby IPP byly výsledky dosti podobné, ale umožňovaly posoudit

vliv léčby velmi krátké nebo jen historie dřívějšího užívání IPP bez pokračování v terapii v době endoskopie (v tabulkách jako kategorizace 1, 2, 3).

### 5.3.2. Analýza výskytu polypů dle délky a dávky IPP

Z analýzy parametrů vztahujících se k výskytu žaludečního polypu bylo identifikováno několik významných faktorů: ženy měly o 33 % vyšší šanci na výskyt polypu, delší léčba IPP a vyšší dávka léčiva byly spojeny s vyšší pravděpodobností výskytu polypu. Délka a dávka léčiva byla hodnocena z několika pohledů. Při použití referenční skupiny zahrnující jednak pacienty bez léčby nebo užívajících IPP do 3 měsíců byly výsledky prakticky totožné. Užívání IPP ve všech hodnocených dávkách bylo spojeno s více jak trojnásobným zvýšením šance na výskyt polypu. Délka léčby IPP 10 a více let byla spojena s desetinásobným zvýšením šance na vývoj gastrického polypu OR 10,09 (95% CI 7,29-14,04). Šance na výskyt polypu se také významně lišila s ohledem na druh léčiva v době gastroscopie a indikaci léčby. Nejvyšší výskyt polypů byl u pacientů užívajících lansoprazol a esomeprazol, ovšem s limitovanou výpovědní hodnotou jednorozměrné analýzy pro nerovnoměrné zastoupení jednotlivých léčiv. Pacienti indikovaní k léčbě IPP z důvodu definovaných nemocí jícnu i ti s jinou a nejednoznačně definovanou indikací měli častěji polypy než ostatní. Infekce *H. pylori* v minulosti či v době gastroscopie byla vyhodnocena jako protektivní faktor výskytu polypu s OR 0,32 (95% CI 0,19-0,52). Jen marginálně významnou roli představoval věk a váha pacienta. Detailní přehled jednorozměrné analýzy výskytu jakéhokoliv žaludečního polypu je zpracován v **tabulce 41**.

**Tabulka 41.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu žaludečního polypu (N = 2 723)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	749	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	1 119	1,29 (1,00–1,66)	<b>0,048</b>
	70 a více let	855	1,05 (0,80–1,38)	0,730
<b>Váha*</b>	méně než 60 kg	106	<i>reference</i>	
	60 až 79 kg	440	1,33 (0,73–2,61)	0,378
	80 až 99 kg	363	1,74 (0,95–3,42)	0,088
	100 a více kg	117	2,25 (1,12–4,75)	<b>0,027</b>
<b>Pohlaví</b>	muž	1 461	<i>reference</i>	
	žena	1 262	1,33 (1,08–1,63)	<b>0,006</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 1)</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 093	<i>reference</i>	
	3 měsíce a více	1 630	3,24 (2,54–4,17)	<b>&lt; 0,001</b>
	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 093	<i>reference</i>	

<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 2)</b>	3 měsíce až 1 rok	471	1,03 (0,69–1,52)	0,879
	2 až 5 let	650	2,64 (1,97–3,55)	< 0,001
	6 až 9 let	251	5,15 (3,65–7,27)	< 0,001
	10 a více let	258	10,09 (7,29–14,04)	< 0,001
<b>Dávka léčiva (kategorizace 1)</b>	bez léčby nebo do 3 měsíců před endoskopií	1 076	<i>reference</i>	
	nízká dávka	151	3,13 (1,97–4,89)	< 0,001
	standardní dávka	1 151	3,35 (2,58–4,38)	< 0,001
	zvýšená dávka	328	3,91 (2,79–5,49)	< 0,001
	dlouhodobě v historii	17	6,61 (2,23–17,84)	< 0,001
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 2)</b>	bez léčby	914	<i>reference</i>	
	nízká, standardní nebo zvýšená dávka	1 630	3,47 (2,66–4,59)	< 0,001
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 3)</b>	bez léčby	914	<i>reference</i>	
	nízká dávka	151	3,16 (1,97–5,00)	< 0,001
	standardní dávka	1 151	3,38 (2,56–4,51)	< 0,001
	zvýšená dávka	328	3,95 (2,78–5,63)	< 0,001
<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	bez léčby v době gastroscopie	931	<i>reference</i>	
	omeprazol	1 246	2,58 (1,97–3,42)	< 0,001
	pantoprazol	299	3,05 (2,11–4,39)	< 0,001
	lansoprazol	40	5,50 (2,65–10,91)	< 0,001
	esomeprazol	117	5,07 (3,19–7,99)	< 0,001
	rabeprazol	46	3,17 (1,44–6,42)	0,002
	pacient věděl, že léčiva střídal	44	10,42 (5,49–19,75)	< 0,001
<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	914	<i>reference</i>	
	GERD a nemoci jícnu	1 071	3,83 (2,90–5,11)	< 0,001
	VCH a nevarikózní krvácení	108	1,11 (0,50–2,19)	0,772
	portální hypertenze	207	2,08 (1,30–3,25)	0,002
	definovaná profylaxe	140	2,28 (1,34–3,78)	0,002
	jiné	283	3,51 (2,41–5,09)	< 0,001
	<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 1)</b>	negativní	1 172	<i>reference</i>
pozitivní nebo eradikován		190	0,32 (0,19–0,52)	< 0,001
<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 2)</b>	negativní	1 172	<i>reference</i>	
	pozitivní	99	0,39 (0,19–0,70)	0,004
	eradikován	91	0,26 (0,11–0,52)	0,001

\* Efekt váhy byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 1 026).

\*\* Efekt dávky léčiva byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů (N = 2 544) bez dlouhodobé léčby PPI v historii a bez pacientů, kteří měli léčbu trvající maximálně tři měsíce.

\*\*\* Efekt infekce *H. pylori* byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 1 362).

Stejný typ jednorozměrné analýzy byl proveden se zaměřením na polypy z fundických žlázek. **(tabulka 42)** Pacienti s výskytem FGP byli srovnáváni s pacienty bez žádného polypu a do analýzy tudíž nevstupovaly záznamy pacientů s výskytem polypu jiného než FGP. Z tohoto důvodu je velikost analyzovaného souboru menší než původních 2 723 záznamů. Ženy měly o 45 % vyšší šanci na výskyt polypu. Užívání IPP ve všech hodnocených dávkách bylo spojeno s více jak čtyřnásobným zvýšením šance na výskyt polypu z fundických žlázek. Délka léčby IPP v intervalech 6 až 9 let a 10 a více let byla spojena se sedminásobným, respektive téměř patnáctinásobným zvýšením rizika vzniku FGP. Nejvyšší výskyt FGP byl u pacientů užívajících lansoprazol a esomeprazol. Pacienti indikovaní k léčbě IPP z důvodu RNJ a nemocí jícnu měli téměř šestinásobné zvýšení rizika a současně nejvyšší mezi indikacemi. Infekce *H. pylori* v minulosti či v době gastroscopie byla vyhodnocena jako významný protektivní faktor výskytu polypu s OR 0,19 (95% CI 0,08–0,37). Z charakteru získaných dat vyplývá, že FGP nejsilněji ovlivňující výsledky analýzy všech polypů nejen kvůli nejvyšší četnosti, ale i pro nejvyšší míru asociace.

**Tabulka 42.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu FGP (N = 2 611)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	729	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	1 059	1,11 (0,84–1,48)	0,458
	70 a více let	823	0,97 (0,72–1,31)	0,842
<b>Váha*</b>	méně než 60 kg	104	<i>reference</i>	
	60 až 79 kg	424	1,21 (0,63–2,52)	0,591
	80 až 99 kg	352	1,74 (0,91–3,61)	0,113
	100 a více kg	102	1,23 (0,53–2,95)	0,628
<b>Pohlaví</b>	muž	1 400	<i>reference</i>	
	žena	1 211	1,45 (1,15–1,83)	<b>0,002</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 1)</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 059	<i>reference</i>	
	3 měsíce a více	1 552	4,13 (3,08–5,65)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 2)</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 059	<i>reference</i>	
	3 měsíce až 1 rok	454	0,95 (0,56–1,55)	0,836
	2 až 5 let	609	2,86 (2,00–4,11)	<b>&lt; 0,001</b>
	6 až 9 let	242	7,42 (5,03–11,01)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let	247	14,94 (10,36–21,80)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dávka léčiva (kategorizace 1)</b>	bez léčby nebo do 3 měsíců před endoskopií	1 043	<i>reference</i>	
	nízká dávka	149	4,90 (2,96–8,01)	<b>&lt; 0,001</b>
	standardní dávka	1 089	4,21 (3,06–5,89)	<b>&lt; 0,001</b>
	zvýšená dávka	314	5,40 (3,65–8,05)	<b>&lt; 0,001</b>

	dlouhodobě v historii	16	9,22 (2,82–26,43)	< 0,001
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 2)</b>	bez léčby	884	<i>reference</i>	
	nízká, standardní nebo zvýšená dávka	1 552	4,81 (3,45–6,90)	< 0,001
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 3)</b>	bez léčby	884	<i>reference</i>	
	nízká dávka	149	5,24 (3,10–8,76)	< 0,001
	standardní dávka	1 089	4,49 (3,18–6,51)	< 0,001
	zvýšená dávka	314	5,77 (3,81–8,84)	< 0,001
<b>Druh léčiva v době gastroskopie</b>	bez léčby v době gastroskopie	900	<i>reference</i>	
	omeprazol	1 190	3,33 (2,39–4,75)	< 0,001
	pantoprazol	286	4,12 (2,68–6,35)	< 0,001
	lansoprazol	36	6,48 (2,74–14,18)	< 0,001
	esomeprazol	111	7,21 (4,27–12,05)	< 0,001
	rabeprazol	46	5,40 (2,41–11,25)	< 0,001
	pacient věděl, že léčiva střídal	42	16,07 (8,10–31,74)	< 0,001
<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	884	<i>reference</i>	
	GERD a nemoci jícnu	1 034	5,79 (4,11–8,36)	< 0,001
	VCH a nevarikózní krváčení	106	1,53 (0,61–3,32)	0,314
	portální hypertenze	184	0,86 (0,35–1,83)	0,712
	definovaná profylaxe	136	3,31 (1,79–5,89)	< 0,001
	jiné	267	4,63 (2,96–7,29)	< 0,001
<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 1)</b>	negativní	1 101	<i>reference</i>	
	pozitivní nebo eradikován	180	0,19 (0,08–0,37)	< 0,001
<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 2)</b>	negativní	1 101	<i>reference</i>	
	pozitivní	93	0,23 (0,08–0,52)	0,002
	eradikován	87	0,15 (0,04–0,40)	0,001

\* Efekt váhy byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 982).

\*\* Efekt dávky léčiva byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů (N = 2 436) bez dlouhodobé léčby PPI v historii a bez pacientů, kteří měli léčbu trvající maximálně tři měsíce.

\*\*\* Efekt infekce *H. pylori* byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 1 281).

**Tabulka 43** podává výsledky analýzy výskytu jiných polypů u pacientů, kteří byli srovnáni s osobami bez žádného polypu. Analýza byla limitována nízkým počtem pacientů s polypem (99 pacientů). Vliv pohlaví a infekce *H. pylori* v tomto případě prokázán nebyl, naopak věk 50-69 let a váha nad 100 kg vykazovaly významný efekt na výskyt polypu. Významný vliv věku může souviset s vyšším zastoupením dlouhodoběji léčených pacientů v prostřední věkové kategorii. Délka léčby i dávkování léčiva byly identifikovány jako významné prediktory, avšak jejich efekt byl výrazně nižší než v případě FGP. Z hlediska indikace byla nejrizikovější portální hypertenze s téměř pětinasobnou šancí na výskyt polypu v porovnání s pacienty bez léčby.

**Tabulka 43.** Jednorozměrná logistická regrese výskytu jiných polypů (N = 2 374)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	653	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	969	2,56 (1,47–4,73)	<b>0,002</b>
	70 a více let	752	1,71 (0,92–3,29)	0,098
<b>Váha*</b>	méně než 60 kg	95	<i>reference</i>	
	60 až 79 kg	386	1,88 (0,52–12,06)	0,407
	80 až 99 kg	304	1,91 (0,51–12,42)	0,402
	100 a více kg	102	6,79 (1,81–44,23)	<b>0,013</b>
<b>Pohlaví</b>	muž	1 299	<i>reference</i>	
	žena	1 075	1,10 (0,73–1,64)	0,654
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 1)</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 030	<i>reference</i>	
	3 měsíce a více	1 344	2,34 (1,50–3,78)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie (kategorizace 2)</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 030	<i>reference</i>	
	3 měsíce až 1 rok	447	1,40 (0,71–2,64)	0,315
	2 až 5 let	565	2,82 (1,69–4,78)	<b>&lt; 0,001</b>
	6 až 9 let	183	2,32 (1,05–4,78)	<b>0,028</b>
	10 a více let	149	3,52 (1,67–7,03)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dávka léčiva (kategorizace 1)</b>	bez léčby nebo do 3 měsíců před endoskopií	1 019	<i>reference</i>	
	nízká dávka	121	0,33 (0,02–1,58)	0,281
	standardní dávka	961	2,60 (1,63–4,26)	<b>&lt; 0,001</b>
	zvýšená dávka	262	2,24 (1,12–4,32)	<b>0,018</b>
	dlouhodobě v historii	11	0,00‡	0,978
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 2)</b>	bez léčby	867	<i>reference</i>	
	nízká, standardní nebo zvýšená dávka	1 344	2,24 (1,40–3,71)	<b>0,001</b>
<b>Dávka léčiva** (kategorizace 3)</b>	bez léčby	867	<i>reference</i>	
	nízká dávka	121	0,32 (0,02–1,55)	0,267
	standardní dávka	961	2,51 (1,55–4,22)	<b>&lt; 0,001</b>
	zvýšená dávka	262	2,17 (1,07–4,26)	<b>0,027</b>

<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	bez léčby v době gastroscopie	878	<i>reference</i>	
	omeprazol	1 069	2,03 (1,24–3,43)	<b>0,006</b>
	pantoprazol	248	1,98 (0,94–3,99)	0,063
	lansoprazol	31	5,76 (1,61–16,37)	<b>0,002</b>
	esomeprazol	88	3,36 (1,30–7,75)	<b>0,007</b>
	rabeprazol	36	0,00 (0,00–2,24)	0,974
	pacient věděl, že léčiva střídal	24	1,69 (0,09–8,62)	0,615
<b>Indikace léčby</b>	bez léčby	867	<i>reference</i>	
	GERD a nemoci jícnu	850	1,60 (0,93–2,80)	0,091
	VCH a nevarikózní krvácení	101	0,78 (0,12–2,69)	0,734
	portální hypertenze	200	4,99 (2,71–9,20)	<b>&lt; 0,001</b>
	definovaná profylaxe	123	1,63 (0,54–4,06)	0,335
	jiné	233	2,27 (1,10–4,52)	<b>0,022</b>
	<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 1)</b>	negativní	950	<i>reference</i>
pozitivní nebo eradikován		181	0,71 (0,33–1,39)	0,353
<b>Infekce <i>H. pylori</i>*** (kategorizace 2)</b>	negativní	950	<i>reference</i>	
	pozitivní	93	0,77 (0,27–1,79)	0,591
	eradikován	88	0,65 (0,19–1,62)	0,411

\* Efekt váhy byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 887).

\*\* Efekt dávky léčiva byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů (N = 2 211) bez dlouhodobé léčby PPI v historii a bez pacientů, kteří měli léčbu trvající maximálně tři měsíce.

\*\*\* Efekt infekce *H. pylori* byl hodnocený pouze na podsouboru pacientů s vyplněnými hodnotami (N = 1 131).

‡ IS nebylo možné odhadnout z důvodu nízkého počtu subjektů a vysoké standardní chyby odhadu.

Výsledky jednorozměrných analýz uvedené v tabulkách 41 až 43 představují spíše deskriptivní nástroj k určení potenciálně významných asociací, jelikož mohou být ovlivněny některými neuvažovanými faktory. Pro určení statistické významnosti a velikosti efektu proměnných byla proto provedena i vícerozměrná analýza.

Analýza byla zaměřena zejména na vliv délky léčby v interakci s dávkováním léčiva na výskyt polypu. Vyřazeni byli všichni pacienti s dlouhodobou léčbou v historii, jelikož se jedná o málo početnou a specifickou skupinu. Analýza byla adjustována na věk a pohlaví pacienta.



**Tabulka 44** podává výsledky vícerozměrné regresní analýzy výskytu jakéhokoliv polypu. Byl prokázán významný vliv pohlaví, přičemž ženy měly o 35 % vyšší šanci na výskyt polypu. Dále je patrný výrazný trend v efektu délky léčby a dávkování léčiva. Do jednoho roku léčby nedochází k významnému navýšení šance na výskyt polypu, a to nezávisle na dávkování léčiva. Při dlouhodobějším užívání IPP se odstupňovaně, výrazně a významně zvyšuje i pravděpodobnost polypu. Pacienti s léčbou IPP trvající déle než 10 let mají více než desetinásobnou šanci na výskyt polypu v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni méně než tři měsíce nebo v době gastroscopie nebyli léčeni vůbec.

**Tabulka 44.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu polypu na podsouboru pacientů bez léčby v minulosti (N = 2 706)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	741	<i>reference</i>
	50 až 69 let	1 113	0,99 (0,75–1,30)
	70 a více let	852	0,85 (0,63–1,14)
<b>Pohlaví</b>	muž	1 453	<i>reference</i>
	žena	1 253	1,35 (1,08–1,68)
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie a dávkování léčiva</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 076	<i>reference</i>
	3 měsíce až 1 rok s nízkým dávkováním	36	1,95 (0,65–4,76)
	3 měsíce až 1 rok se standardním dávkováním	338	0,97 (0,60–1,53)
	3 měsíce až 1 rok se zvýšeným dávkováním	97	1,25 (0,57–2,44)
	2 až 5 let s nízkým dávkováním	68	2,26 (1,08–4,33)
	2 až 5 let se standardním dávkováním	455	2,76 (1,99–3,84)
	2 až 5 let se zvýšeným dávkováním	127	3,60 (2,21–5,76)
	6 až 9 let s nízkým dávkováním	25	3,06 (1,00–7,81)
	6 až 9 let se standardním dávkováním	167	5,29 (3,53–7,88)
	6 až 9 let se zvýšeným dávkováním	59	7,34 (4,08–12,98)
	10 a více let s nízkým dávkováním	22	10,22 (4,18–24,50)
	10 a více let se standardním dávkováním	191	10,87 (7,55–15,74)
	10 a více let se zvýšeným dávkováním	45	10,76 (5,69–20,24)



V **tabulce 45** je reportována vícerozměrná analýza ve vztahu k výskytu FGP. Pacienti s výskytem FGP byli srovnáváni s pacienty bez žádného polypu. Opět je zřetelný nárůst rizika vývoje FGP u žen, vliv narůstající dávky léčiva, a hlavně doby léčby IPP. Léčba IPP do 1 roku není asociována s rizikem vývoje FGP, od 2. roku šance na výskyt polypu narůstá a zvyšuje se i s vyšší dávkou léčiva. Po 10 a více letech léčby je výskyt FGP téměř 18krát častější, již bez ovlivnění dávkou.

**Tabulka 45.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP na podsouboru pacientů bez léčby v minulosti (N = 2 595)

Charakteristika		N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	721	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	1 054	0,77 (0,56–1,06)	0,105
	70 a více let	820	0,73 (0,52–1,03)	0,070
<b>Pohlaví</b>	muž	1 392	<i>reference</i>	
	žena	1 203	1,51 (1,18–1,95)	<b>0,001</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie a dávkování léčiva</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	1 043	<i>reference</i>	
	3 měsíce až 1 rok s nízkým dávkováním	35	2,59 (0,75–6,90)	0,086
	3 měsíce až 1 rok se standardním dávkováním	325	0,79 (0,40–1,46)	0,485
	3 měsíce až 1 rok se zvýšeným dávkováním	94	1,39 (0,52–3,10)	0,465
	2 až 5 let s nízkým dávkováním	68	3,87 (1,82–7,63)	<b>&lt; 0,001</b>
	2 až 5 let se standardním dávkováním	422	2,84 (1,88–4,30)	<b>&lt; 0,001</b>
	2 až 5 let se zvýšeným dávkováním	119	4,46 (2,49–7,73)	<b>&lt; 0,001</b>
	6 až 9 let s nízkým dávkováním	24	4,21 (1,19–11,74)	<b>0,012</b>
	6 až 9 let se standardním dávkováním	161	8,03 (5,11–12,63)	<b>&lt; 0,001</b>
	6 až 9 let se zvýšeným dávkováním	57	11,71 (6,22–21,66)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let s nízkým dávkováním	22	18,09 (7,25–44,39)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let se standardním dávkováním	181	17,16 (11,35–26,23)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let se zvýšeným dávkováním	44	17,69 (9,05–34,44)	<b>&lt; 0,001</b>

### 5.3.3. Vícerozměrná analýza výskytu polypů se zohledněním infekce *Helicobacter pylori*

Tabulky 46 a 47 podávají výsledky vícerozměrných analýz na podsouborech pacientů s vyplněnou informací o infekci *H. pylori*. Navzdory rozšíření intervalů poměru šancí a většímu rozptylu hodnot mezi různými dávkami léčiva při zmenšení velikosti souborů je celkové riziko po zohlednění vlivu infekce v jednotlivých pozorovaných charakteristikách podobné jako v celém souboru.

Infekce *H. pylori* byla prokázána jako významný protektivní faktor vzniku polypu, resp. FGP. Zejména je to patrné u pacientů, kteří tuto infekci prodělali v minulosti tzn. podstoupili úspěšnou eradikační léčbu. Šance na výskyt polypu je v této skupině snížena o 78 % (tabulka 46) a v případě FGP se jedná o 88% snížení ve srovnání s pacienty bez infekce. (tabulka 47)

**Tabulka 46.** Vícerozměrná logistické regrese výskytu polypu na podsouboru pacientů bez léčby v minulosti a s vyplněnou informací o infekci *H. pylori* (N = 1 349)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	424	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	557	1,17 (0,83–1,65)	0,363
	70 a více let	368	0,90 (0,61–1,32)	0,579
<b>Pohlaví</b>	muž	726	<i>reference</i>	
	žena	623	1,39 (1,04–1,84)	<b>0,024</b>
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie a dávkování léčiva</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	432	<i>reference</i>	
	3 měsíce až 1 rok s nízkým dávkováním	19	2,57 (0,70–7,61)	0,112
	3 měsíce až 1 rok se standardním dávkováním	168	0,97 (0,52–1,73)	0,914
	3 měsíce až 1 rok se zvýšeným dávkováním	48	1,07 (0,35–2,65)	0,890
	2 až 5 let s nízkým dávkováním	45	1,82 (0,74–4,02)	0,161
	2 až 5 let se standardním dávkováním	232	2,86 (1,84–4,46)	<b>&lt; 0,001</b>
	2 až 5 let se zvýšeným dávkováním	68	2,89 (1,47–5,49)	<b>0,002</b>
	6 až 9 let s nízkým dávkováním	16	2,58 (0,57–8,66)	0,159
	6 až 9 let se standardním dávkováním	102	5,78 (3,45–9,71)	<b>&lt; 0,001</b>
	6 až 9 let se zvýšeným dávkováním	43	5,70 (2,76–11,56)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let s nízkým dávkováním	18	11,34 (4,17–32,00)	<b>&lt; 0,001</b>
	10 a více let se standardním dávkováním	124	8,53 (5,27–13,99)	<b>&lt; 0,001</b>

	10 a více let se zvýšeným dávkováním	34	7,54 (3,51–16,16)	< 0,001
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	1 159	<i>reference</i>	
	pozitivní	99	0,46 (0,22–0,87)	0,024
	eradikován	91	0,22 (0,09–0,47)	< 0,001

**Tabulka 47.** Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP na podsouboru pacientů bez léčby v minulosti a s vyplněnou informací o infekci *H. pylori* (N = 1 269)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota	
<b>Věk</b>	méně než 50 let	410	<i>reference</i>	
	50 až 69 let	515	0,88 (0,59–1,31)	0,519
	70 a více let	344	0,65 (0,42–1,02)	0,064
<b>Pohlaví</b>	muž	684	<i>reference</i>	
	žena	585	1,51 (1,08–2,10)	0,015
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie a dávkování léčiva</b>	méně než 3 měsíce nebo vůbec	411	<i>reference</i>	
	3 měsíce až 1 rok s nízkým dávkováním	18	3,90 (0,84–13,40)	0,051
	3 měsíce až 1 rok se standardním dávkováním	157	0,68 (0,25–1,61)	0,410
	3 měsíce až 1 rok se zvýšeným dávkováním	45	0,85 (0,13–3,06)	0,833
	2 až 5 let s nízkým dávkováním	45	3,67 (1,43–8,64)	0,004
	2 až 5 let se standardním dávkováním	208	3,39 (1,92–6,07)	< 0,001
	2 až 5 let se zvýšeným dávkováním	64	4,62 (2,07–9,94)	< 0,001
	6 až 9 let s nízkým dávkováním	15	3,78 (0,56–15,56)	0,100
	6 až 9 let se standardním dávkováním	97	10,43 (5,73–19,37)	< 0,001
	6 až 9 let se zvýšeným dávkováním	41	10,24 (4,56–22,79)	< 0,001
	10 a více let s nízkým dávkováním	18	24,91 (8,65–75,36)	< 0,001
	10 a více let se standardním dávkováním	117	16,16 (9,14–29,43)	< 0,001
	10 a více let se zvýšeným dávkováním	33	14,38 (6,27–33,17)	< 0,001
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	1 089	<i>reference</i>	
	pozitivní	93	0,26 (0,09–0,63)	0,007
	eradikován	87	0,12 (0,03–0,35)	0,001

### 5.3.4. Rizikové polypy s dysplázií a nádory

Výskyt polypů s dysplázií nebo karcinomem a výskyt neuroendokrinních tumorů (NET) nebyl dále statisticky hodnocen z důvodu nízkých absolutních četností (**tabulka 48**). Tato podskupina byla hlouběji analyzována deskriptivně s popisem dalších charakteristik a onemocnění, u kterých je literárně popsána souvislost s vývojem dysplázie nebo nádorů.

**Tabulka 48.** Charakteristiky pacientů se vzácně se vyskytujícími rizikovými polypy (N = 15)

Typ polypu	N	% z celého souboru	Užívání IPP		Související onemocnění	
			Ano (%)	Medián délky (roky)		Četnost (%)
Polyp s lehkou dysplázií	3	0,1 %	3 (100 %)	10	<i>H. pylori</i> gastritida s intestinální metaplázií	1 (33,3 %)
					FAP, GAPPS	1+1 (66,6 %)
Polyp s karcinomem	1	0,04 %	1 (100 %)	4	-	
Polyp s NET	11	0,4 %	4 (36 %)	1,5	Autoimunitní chronická atrofická gastritida	9 (81,8 %)

### 5.3.5. Vliv druhu inhibitoru protonové pumpy na výskyt polypu

Dále byl vícerozměrnou regresní analýzou hodnocen vliv druhu léčiva IPP na výskyt polypu. Analýza byla adjustována na věk, pohlaví, délku léčby a na podsouboru pacientů i na infekci *H. pylori*, vše na podsouboru pacientů, kteří byli v době gastroscopie léčeni IPP. Za referenční skupinu v případě druhu léčiva v době gastroscopie byl uvažován nejčastěji podávaný omeprazol. (**tabulka 49**) Ve srovnání s omeprazolem měli pacienti léčení esomeprazolem více než dvojnásobnou šanci na výskyt FGP včetně adjustace na infekci *H. pylori*. To je v korelaci s hodnocením efektivity léčby IPP dle efektu na intragastrické pH (**tabulka 3**), kde standardní dávka 40mg esomeprazolu vede k nejdelšímu zvýšení žaludečního pH nad 4 a tím i pravděpodobně k dalším změnám na cestě k vývoji FGP.

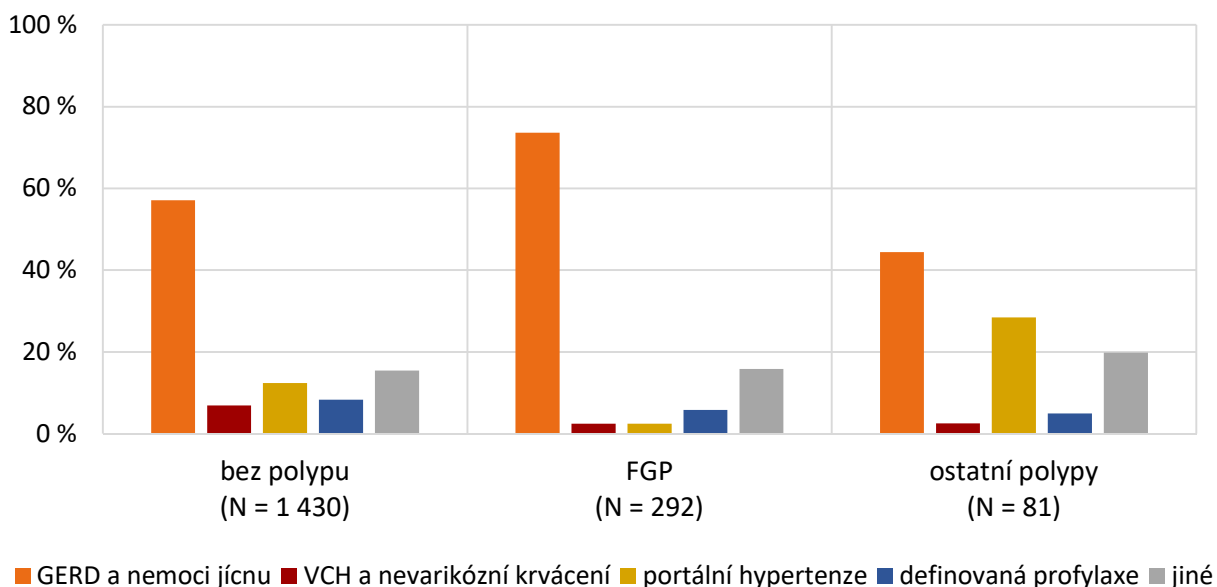
**Tabulka 49.** Výsledky vícerozměrné logistické regrese výskytu FGP na podsouboru pacientů s léčbou v době gastroscopie a s vyplněnou informací o infekci *H. pylori* se zohledněním druhu léčiva (N = 937)

Charakteristika	N	Poměr šancí (95% IS)	P-hodnota
<b>Věk</b>	méně než 50 let	269	<i>reference</i>
	50 až 69 let	407	1,03 (0,67–1,60)
	70 a více let	261	0,79 (0,49–1,29)
<b>Pohlaví</b>	muž	519	<i>reference</i>
	žena	418	1,50 (1,06–2,13)
<b>Délka léčby IPP v době gastroscopie</b>	méně než 3 měsíce	79	<i>reference</i>
	3 měsíce až 1 rok	220	0,79 (0,27–2,61)
	2 až 5 let	317	2,97 (1,22–8,88)
	6 až 9 let	153	7,93 (3,20–24,07)
	10 a více let	168	13,16 (5,36–39,84)
<b>Druh léčiva v době gastroscopie</b>	omeprazol	610	<i>reference</i>
	pantoprazol	161	1,29 (0,79–2,06)
	lansoprazol	21	1,21 (0,39–3,43)
	esomeprazol	86	2,14 (1,21–3,72)
	rabeprazol	24	1,70 (0,55–4,73)
	pacient věděl, že léčiva střídal	35	1,98 (0,93–4,27)
<b>Infekce <i>H. pylori</i></b>	negativní	819	<i>reference</i>
	pozitivní	50	0,33 (0,11–0,82)
	eradikován	68	0,11 (0,03–0,33)

### 5.3.6. Vztah indikace léčby inhibitory protonové pumpy s typem polypu

U pacientů léčených IPP byl hodnocený vztah mezi indikací této léčby a typem polypu. Do analýzy byli zahrnuti pacienti léčení pomocí PPI, u kterých se vyskytl maximálně jeden typ polypu a nebyli hodnoceni pacienti jen s historií léčby IPP bez aktuálního užívání. Celkově obsahoval použitý podsoubor záznamy 1 803 pacientů. (obrázek 10)

**Obrázek 10.** Relativní zastoupení indikací léčby IPP dle jednotlivých typů polypů.



**Tabulka 50** obsahuje absolutní i relativní četnosti odpovídající obrázku 10 a p-hodnotu chí-kvadrát testu. V zastoupení indikací mezi různými typy polypů byl zjištěn statisticky významný rozdíl. Ten je nejvíce patrný v případě portální hypertenze, která dosahuje nejnižší relativní četnosti u pacientů s FGP, a naopak nejvyšší u pacientů s ostatními typy polypů (dominantně hyperplastickými). Dále je také zřejmé vysoké zastoupení RNJ u pacientů s FGP.

**Tabulka 50.** Absolutní a sloupcové relativní četnosti indikace léčby dle typu polypu se statistickým vyhodnocením vztahu obou proměnných (N = 1 803)

Indikace léčby	Typ polypu			Celkem	P-hodnota
	bez polypu	FGP	ostatní		
GERD a nemoci jícnu	816 (57,1 %)	215 (73,6 %)	36 (44,4 %)	1 067	< 0,001
VCH a nevarikózní krvácení	99 (6,9 %)	7 (2,4 %)	2 (2,5 %)	108	
portální hypertenze	177 (12,4 %)	7 (2,4 %)	23 (28,4 %)	207	
definovaná profylaxe	118 (8,3 %)	17 (5,8 %)	4 (4,9 %)	139	
jiné	220 (15,4 %)	46 (15,8 %)	16 (19,8 %)	282	
<b>Celkem</b>	1 430	292	81	1 803	

## 6. Diskuse

Tato práce popisuje několik rizikových faktorů spojených s léčbou IPP u pacientů převážně léčených pro RNJ. I když v druhé části práce byl analyzován neselektovaný soubor endoskopovaných pacientů, bylo užívání IPP u většiny z nich a u 80 % dlouhodobě léčených spojeno s RNJ. Výsledky lze tak interpretovat převážně pro tuto vybranou skupinu nemocných, s upozorněním na konkrétní odlišnosti pro jiné indikace. Na rozdíl od řady publikovaných prací na téma dlouhodobé bezpečnosti IPP, nebyla naše práce nijak omezena jen na jedno léčivo ze skupiny IPP a proběhla zcela nezávisle na jakékoliv podpoře ze strany farmaceutické společnosti.

K hodnocení kauzality IPP a nežádoucí události je potřeba velká opatrnost. To, že je nějaké riziko statisticky významné, neříká nic o tom, že je způsobené právě tímto sledovaným faktorem a že je významné i klinicky. I když je ve studiích (včetně této práce) provedena adjustace na další ovlivňující faktory, vždy je možné, že užívání IPP je nějakým způsobem závislé i na jiných okolnostech, které sami o sobě mohou riziko sledovaného jevu ovlivňovat. Čím je zjištěná asociace vyšší, tím je pravděpodobnější, že zde je příčinná souvislost a vliv ostatních faktorů nehraje významnou roli.<sup>73</sup>

### 6.1. Dlouhodobá léčba refluxní nemoci jícnu a klinické a laboratorní parametry

Práce prezentuje výsledky prospektivního sledování pacientů s RNJ léčené IPP s popisem a analýzou potenciálních nežádoucích účinků takové terapie se zaměřením na klinicky zjištělné události dle anamnézy, výsledek provedené alespoň jedné endoskopie při léčbě, a u většiny z pacientů též laboratorních parametrů a měření kostní denzitometrie. Tato kombinace sledovaných charakteristik je unikátní a umožňuje komplexní pohled na bezpečnostní okolnosti léčby. Během 20letého období bylo postupně zařazeno 225 pacientů, s tím, že téměř od poloviny z nich byly dostupné údaje po 10 a více letech léčby.

U pacientů s Barrettovým jícnem byla realizována pravidelná endoskopická dispenzarizace dle doporučení odborných společností<sup>9,18,20</sup>, v době kontroly bylo dle možností doplněno i laboratorní vyšetření a denzitometrie. V rámci protokolu studie bylo v podobných intervalech (2-4 roky) proveden stejný typ vyšetření i u ostatních osob s RNJ. Naprostá většina projevovala aktivní zájem o vyšetření a jeho výsledky a jeho podstoupení nebylo nijak problematické. Ve výběru souboru pro analýzu je možné zkreslení tím, že není znám výskyt sledovaných událostí u pacientů, kteří na ambulantní kontrolu nebo naplánovaná vyšetření nepřišli. I když není literárně doporučována pravidelná endoskopická dispenzarizace všech pacientů s RNJ, vede

obvykle k indikaci endoskopie vývoj potíží při léčbě a komunikace mezi pacientem a lékařem. Ve vyšetřeném souboru pacientů byl interval ke kontrolní endoskopii při léčbě průměrně 4,8 roku.

Prakticky polovina zařazených pacientů nezůstala v průběhu sledování u jednoho druhu IPP a došlo ke změně. Důvody mohly být pestré, od nedostatečné účinnosti původního léčiva, subjektivní tolerance či záměně jiným lékařem předepisujícím recept. V nastavené metodice studie nebyly příčiny změny IPP zaznamenávány, a proto je nelze ani blíže vyhodnotit. I když není rotace IPP obecně považována za prostředek k řešení nedostatečné účinnosti léčby pro léčbu RNJ<sup>1,12,210</sup>, lze ji vyzkoušet a vyhodnotit vývoj symptomů a lokálního nálezu. Proto je obtížné, vztahovat dlouhodobé nežádoucí účinky léčby RNJ ke konkrétnímu druhu léčiva. Absence dlouhodobé medikace H2 blokátory ve sledovaném souboru koreluje s obecnými trendy v klesající preskripci těchto léčiv. **(obrázek 3)** Teoreticky je možné H2B využít při intoleranci IPP nebo v kombinované léčbě podávané večer v léčbě refrakterních symptomů a ezofagitidy.<sup>68</sup> Je pravděpodobné, že z 225 pacientů někteří krátce H2 blokátory užívali, ale dlouhodobá účinná medikace v dokumentaci zaznamenána nebyla. Přibližně 20 % pacientů užívalo mezi klinickými kontrolami prokinetikum itoprid. Asi u poloviny z nich byly důvodem mimojícnové refluxní symptomy, u druhé části přetrvávající typické a atypické symptomy při léčbě IPP.

Ke srovnání klinických rizikových parametrů pacientů dlouhodobě léčených IPP pro RNJ byla použita kontrolní skupina osob vyšetřených na endoskopii, kteří nebyli aktuálně ani v minulosti léčeni IPP. Nejde o zdravou populaci, ale získané základní demografické parametry byly mezi skupinami srovnatelné. Přestože pacienti z kontrolní skupiny měli stejný počet užívané medikace, měli o něco více zastoupeny potenciální komorbidity, které mohou ovlivňovat kostní denzitu. Je to vysvětlitelné charakterem kontrolního souboru, kdy indikací pro vyšetření mohly být symptomy spojené s jiným onemocněním. Získat ke stejnému hodnocení kontrolní soubor zdravých osob je bez použití demografických databází prakticky nemožné.

Soubor pacientů nepředstavuje zcela reprezentativní skupinu RNJ, protože ke sledování byli zařazeni především pacienti s recidivujícími potížemi a výraznějšími strukturálními změnami včetně Barrettova jícnu. V širších neselektovaných souborech představuje BJ obvykle 9–15 %.<sup>6,9</sup> Dlouhodobý vývoj RNJ ukazuje na relativní stabilní podtyp onemocnění v čase bez výraznější progresy, v korelaci s názory v literatuře.<sup>211</sup> Vývoj refluxní ezofagitidy (16 %), případně Barrettova jícnu (0,6 %) a dysplázie (0,09 % za rok) jako komplikací RNJ i při medikamentózní léčbě jsou ve vyšetřeném souboru málo četné a relativně příznivé ve srovnání



s jinými pracemi. Studie ProGERD hodnotila změny po 5 letech léčby IPP v běžné praxi a popsala 6% (neerozivní RNJ) až 19% (těžší refluxní ezofagitida) vývoj BJ a recidivu ezofagitidy až u 50 % pacientů.<sup>212</sup> Ve stejné práci autoři referují po 5 letech přetrvávající užívání IPP jen u 64 % pacientů. Relativně nízká progrese v našem souboru může být podmíněna výběrem spolupracujících pacientů s recidivujícími potížemi nebo závažnějším nálezem, kteří podstoupili následné kontroly při léčbě a dodržovali předepsanou medikaci ve větším rozsahu. Lze předpokládat, že další snížení dávky IPP nebo vysazení medikace z důvodů obav z nežádoucích účinků by mohlo vést k horším výsledkům. Nicméně vzhledem k publicitě týkající se nežádoucích účinků IPP bylo toto téma s pacienty diskutováno a sami měli zájem podstoupit navržená vyšetření posuzující možná rizika léčby, stejně tak i pokus o snížení či vysazení medikace.

Zvýšený výskyt fraktur obecně, osteoporotických fraktur u starších osob a u žen není překvapivým zjištěním. Též souvislost fraktur s počtem užívaných léků a výskytem rizikové komorbidity ukazuje na celkový stav pacienta a přítomnost přidružených onemocnění, které výskyt zlomenin významně ovlivňují. Při zaměření na léčbu RNJ nebyl pozorován žádný rozdíl mezi jednotlivými podskupinami pacientů s refluxní ezofagitidou, neerozivní RNJ a BJ. Nebyl pozorován ani žádný vliv délky léčby IPP a dávky, byť u zvýšené dávky IPP byl v analýze sledován trend ke zvýšení rizika zlomenin obecně. Nicméně, při cíleném zaměření na osteoporotické zlomeniny (kyčel, zápěstí, obratle) vícerozměrná analýza žádný vliv neukázala a opět dominovala asociace s komorbiditami. Naše data zaměřená na pacienty dlouhodobě léčené IPP pro RNJ neukazují žádné výsledky svědčící pro vyšší výskyt osteoporotických zlomenin vůči kontrolám. Popisované riziko vztahu IPP a zlomenin je obecně relativně nízké na úrovni cca 1,3 násobku a výsledky práce mohou být zkresleny relativně malými počty.<sup>121,122</sup> Na druhou stranu v souladu s ostatními pracemi nezohledňujícími indikaci léčby IPP byl pozorován převažující vliv komorbidit, a ne léčby IPP<sup>119,123</sup>. Profesorka Laura Targownik, jedna z největších odborníků v této problematice, teoreticky vypočítává nárůst desítek tisíc fraktur kyčle ve Spojených státech u populace starší 65 let. To by ovšem při narůstající prevalenci preskripce znamenalo dlouhodobý progresivní nárůst v populaci, který je opět v souvislosti s jejím stárnutím. Podíl osob starších 65 let se v ČR mezi lety 2000 a 2018 změnil z 13,8 % na 19,2 %.<sup>213</sup> Dominantním faktorem pro vznik zlomenin tak nadále zůstává věk s významnějším nárůstem incidence u žen<sup>214</sup>, což potvrzuje i náš malý soubor. Lze uzavřít, že dlouhodobá léčba IPP pro RNJ není spojena s vyšším výskytem zlomenin.

Hodnocení kostní denzity u pacientů s RNJ bylo limitováno relativně malým počtem dostupných vyšetření. Vícerozměrná analýza prokázala signifikantní snížení denzity páteře i kyčle s vyšším věkem, což není překvapivý nále. Výsledky posuzující vliv IPP dle délky a dávky medikace jsou heterogenní. U páteře relativně malé počty pacientů s nízkou i vysokou dávkou mají negativní korelaci s denzitou oproti neprůkazným změnám při standardním dlouhodobém podáváním, při hodnocení kyčle žádná asociace prokázána nebyla. Tato heterogenita výsledků bez logické souvislosti svědčí spíše o absenci relevantního vztahu IPP a kostní denzity. Proti možné souvislosti hovoří i vyšší kostní denzita u pacientů se zvýšenou hladinou gastrinu. To popírá jeden z teoretických mechanismů, jak IPP mohou kosti ovlivňovat.<sup>215</sup> Hodnocení individuálních změn kostní denzity bylo vzhledem k omezenému počtu párových vyšetření jen u 91 pacientů obtížně metodicky zpracovatelné. Možné bylo porovnání vývoje denzity pomocí T skóre v podskupinách dle intervalů mezi kontrolami a současně se zohledněním délky léčby před prvním vyšetřením denzitometrie. V oblasti páteře nebyla pozorována žádná významná změna, v oblast kyčle byl pozorován pokles denzity po uplynutí 5 a více let mezi měřeními. To lze převážně považovat za přirozenou změnu vlivem stárnutí. Mezi dávkou a délkou léčby RNJ před prvním hodnocením změny denzity nebyla žádná souvislost v analyzovaných parametrech nalezena. Získané údaje jsou v korelaci s většinovým názorem, že neexistuje příčinná souvislost mezi IPP a snížením kostní denzity.<sup>114,118,123</sup> Metodologicky ideální by bylo prospektivně srovnat vývoj denzity u všech pacientů s RNJ na počátku a dále v pevných časových intervalech a zároveň simultánně sledovat kontroly spárované dle věku a pohlaví bez medikace. V našich podmínkách to bylo nereálné, i když zpočátku snaha byla. V práci bylo možné alespoň u významné části pacientů provést denzitometrii do 2 let od zahájení terapie IPP, což by nemělo být zatíženo větším zkreslením, a tato skupina byla v analýzách použita jako referenční.

V práci jsme neprokázali žádný vliv parametrů léčby IPP pro RNJ na výskyt střevní infekce. Důvodem může být v tomto případě i nízký počet osob s výskytem infekce. To ale svědčí o malé klinické významnosti tohoto onemocnění u osob léčených pro RNJ. Rozdílný výskyt jednotlivých patogenů ukazuje na pravděpodobné odlišnosti ve složení sledované kohorty a kontrol. Velmi orientačně lze posoudit, že výskyt střevní infekce nejčastějšími patogeny u pacientů léčených pro RNJ v průměru téměř 10 let v rozsahu 3 % odpovídá desetinásobku udávané roční incidence těchto onemocnění tj. 300 na 100 000 osob. **(obrázek 4)** Bližší analýzu přídatných faktorů a podtypů dle střevního patogena není možné udělat pro malý počet případů v souboru. Dlouhodobá léčba RNJ nebyla spojena s vyšším výskytem střevních infekcí.

Vzhledem k literárním údajům lze uvážit redukci medikace při cestování do epidemiologicky rizikových oblastí, ale nemělo by to být doprovázeno zhoršením refluxních symptomů.<sup>91,92</sup> Krátkodobé snížení či vysazení medikace nebude mít pravděpodobně žádný vliv na vývoj závažných komplikací RNJ.

Provedená práce neukázala žádný významný vývoj v laboratorních parametrech hodnotících metabolismus železa, vitamin B12, vitamin D, hladiny kalcia, magnézia a fosforu ve vazbě na délku a dávku dlouhodobé léčby IPP. Při srovnání s bezpečnostními údaji z randomizovaných studií hodnotících léčbu RNJ po 5 letech,<sup>142</sup> jsou i naše data po 10 a více letech léčby bez pozorovatelného trendu ve vývoji oproti vstupním hodnotám. Navíc přinášejí i informaci o dlouhodobém hodnocení magnezémie, která ve srovnávacích studiích měřena nebyla.

Měření hodnoty středního objemu erytrocytu bylo zvoleno jako jednoduchý parametr dostupný při každém vyšetření z automatického analyzátoru. Nárůst velikosti erytrocytů může doprovázet deficit vitamínu B12<sup>216</sup> a může se projevit dříve jak anémie. Pokud by byl v práci zjištěn významný trend poklesu hladiny vitamínu B12 korelující s nárůstem středního objemu erytrocytů, bylo by to možno využít jako jednoduchý a nenákladný parametr ukazující na latentní nedostatek vitamínu B12 s možnou souvislostí s léčbou IPP. Žádná korelace ani trend vývoje ale zjištěn nebyl a pozorovaný nárůst středního objemu erytrocytu o přibližně 2-3 fl je jen statisticky signifikantním výsledkem bez klinického významu.

Elevace gastrinu při léčbě IPP na hodnoty do trojnásobku horního referenčního rozmezí je dobře známá, jen je minimum údajů o dlouhodobém vývoji a ovlivňujících parametrech léčby IPP.<sup>179</sup> Hodnocení míry elevace gastrinu při dlouhodobé léčbě IPP ukázalo zajímavé souvislosti. Pokud použijeme krátkodobou léčbu jak referenční, pak s narůstající délkou podávání je u standardního a vysokého dávkování přítomno cca 1,7násobné zvýšení, ale při nízké dávce (zahrnující poloviční a intermitentní dávkování) dochází k poklesu gastrinu na hladiny blízké hodnotám pacientů bez léčby. Tato situace ukazuje na relativní návrat k „fyziologickým“ podmínkám (a absenci funkční hyperplázie) i při dlouhodobé léčbě, pokud je užívání v nejnižší ještě symptomaticky účinné dávce. Průměrné hodnoty gastrinémie u užívání IPP obvykle nepřesahují 150 pg/ml a extrémní zachycené hodnoty v našem souboru byly přítomny při současné chronické autoimunitní atrofické gastritidě. Zvýšená hladina gastrinu (dle našich výsledků obvykle více jak trojnásobně nad normu) může výskyt atrofické gastritidy částečně predikovat.<sup>217</sup> Výsledky po 10 a více letech ukazují na absenci progresivní produkce gastrinu. Případ gastrinomu nebo jiného NET nebyl v našem prospektivně sledovaném souboru

pacientů s RNJ zastižen. Nebyly prokázány rozdíly v elevaci gastrinu při léčbě jednotlivými IPP, vzhledem k relativně malým počtům v jednotlivých skupinách to ani nebylo očekávané.

Možným limitem našich dat je nemožnost srovnání se zcela bazální hodnotou gastrinu bez předchozí expozice IPP. Při diagnostice a léčbě pacientů s projevy RNJ je v naprosté většině případů v době kontaktu gastroenterologa již zahájena empirická léčba, v souladu s doporučeními pro praktické lékaře<sup>8</sup>, a vyšetření pacientů bez léčby by bylo realizovatelné jen po předchozím cíleném vynechání medikace čistě z výzkumných důvodů alespoň na týden.

## **6.2. IPP a žaludeční polypy u endoskopovaných pacientů**

Práce potvrdila známý fakt, že výskyt žaludečních polypů je asociovaný s užíváním IPP. Unikátní informace byly získány díky podrobné analýze všech zachycených žaludečních polypů a detailnímu posouzení délky a dávky terapie IPP, navíc informace o medikaci IPP byla získána současně dotazem od pacienta a verifikována s dokumentací. Z jednotlivých analýz pak vyplývají rozdílné rizikové faktory dle druhu žaludečních polypů. Nejčastější dokumentované žaludeční polypy typu FGP představovaly tři čtvrtiny všech zjištěných polypů, a proto nejvíce ovlivňují souhrnné hodnocení. Rozložení koreluje s největší studií popisující spektrum gastrických polypů na více jak 120 000 vyšetřených.<sup>147</sup> Druhá skupina polypů dle četnosti (polypy jiné – dominantně hyperplastické) měly v jednorozměrné analýze rozdílné charakteristiky asociace s indikací léčby, pohlavím, efektem infekce *H. pylori* a asociace s délkou a dávkou IPP byla výrazně menší jak u FGP. Vliv základního onemocnění jako indikace pro léčbu IPP a výše uvedené charakteristiky ukazují, že pravděpodobný mechanismus vzniku FGP a jiných polypů bude odlišný. Proto je účelné formulovat závěry vycházející ze zjištěných výsledků pro každý typ polypů samostatně. Dominantní indikací pro dlouhodobou terapii IPP a zároveň převažující indikací asociovanou s výskytem FGP je refluxní nemoc jícnu. Na základně získaných dat lze tedy většinu poznatků interpretovat jako vliv medikamentózní léčby RNJ.

Prevalence FGP a typických polékových změn narůstala s délkou podávání léčiva, po 10 a více letech mělo 36,1 % pacientů viditelný FGP a po 14 a více letech to bylo 57,7 %. Po zahrnutí i jiných endoskopicky patrných změn v asociaci s IPP lze konstatovat, že dlouhodobá léčba IPP mění endoskopický nálezný v žaludku u 41,7 % a 62,8 % pacientů po 10 respektive 14 letech terapie. Takto popsany progresivní výskyt polékových změn s narůstající dobou podávání nebyl dosud systematicky v literatuře popsán, i když v praxi je empiricky pozorován. Při narůstajícím

výskytu FGP v populaci je možné, že dojde k náhodnému prolnutí s výskytem jiné rizikové patologie, včetně neoplázie i bez příčinné souvislosti. Publikované kazuistiky a souhrnné práce zatím na přímou souvislost neukázaly, a i přes masivní nárůst medikace IPP v populaci (nejen z indikace RNJ) žaludečních nádorů nepřibývá. **(obrázek 5)** Odlišná situace je při masivním výskytu FGP, zvláště bez anamnézy dlouhodobější léčby IPP. Tam je třeba, v korelaci s klinickými, anamnestickými údaji a endoskopickým vzhledem **(tabulka 4)** uvažovat o možnosti geneticky determinované polypózy včetně rizikového syndromu GAPPS.<sup>155</sup>

V našem souboru vyšetřených pacientů byli 4 s diagnózou GAPPS, pocházející ze dvou rodin a jen v jednom případě byla zachycena ve FGP dysplázie. Druhý pacient s detekovanou dysplázií v tomto typu polypu měl známou FAP. Výskyt dysplázie ve sporadickém typu FGP zachycen nebyl.

Na druhou stranu, obavy při záchytu FGP ze strany pacienta a lékaře jsou mnohdy zbytečné. K úvaze o odstranění má vést atypický vzhled, velikost a klinické projevy, nejčastěji stopy krvácení. U pacientů s dlouhodobě léčenou RNJ lze výskyt FGP reálně očekávat a jejich výskyt by neměl být sám o sobě důvodem pro zavedení pravidelné dispenzarizace. Nelze aktuálně předjímat, zda s dalším poznáním při prodlužující se expozici IPP v populaci, nebude identifikována určitá podskupina pacientů s rizikem komplikací, kteří si dispenzarizaci zaslouží. Práce hodnotící histopatologické charakteristiky FGP popisuje výskyt dysplázie u 1 % vyšetřených polypů, velmi pravděpodobně nezávisle na léčbě IPP a s minimálním rizikem přechodu do karcinomu, pokud se nejedná o geneticky determinovaný syndrom.<sup>159</sup> Autoři z Utahu nedoporučují v případě izolovaného záchytu dysplázie ve FGP bez rizikové anamnézy nebo počtu polypů další genetické vyšetřování. Naše výsledky se s tím ztotožňují. Dalším rizikovým faktorem objemnějších FGP může být krvácení.<sup>218</sup> Ve vyšetřeném souboru byly ve 3 případech pozorovány stopy hematinu nebo drobných koagul nasedajících na větší FGP (velikosti 10-15 mm), jeden z těchto pacientů měl laboratorně anémii. U všech pacientů byly FGP endoskopicky odstraněny bez komplikací.

Karcinomový polyp u jednoho pacienta byl zcela náhodným nálezem u vyšetření pro refluxní nemoc jícnu u 58letého muže bez infekce *H. pylori*. Vzhledem k počtu případů nelze udělat validní závěry týkající se rizikovosti jednotlivých přidružených faktorů včetně terapie IPP.

Detekované polypy histologicky klasifikované jako NET odpovídaly v 81 % (9 z 11) typu neuroendokrinní nádor 1. typu, tj. asociovaný s chronickou atrofickou gastritidou, nízkého gradingu 1, byly často velmi drobné a vícečetné. Bývají provázány hypergastrinemií v důsledku

změn žaludeční sekrece při chronickém autoimunitním zánětu. Terapeuticky je možná endoskopická slizniční resekce nebo dle povahy leze jen sledování.<sup>219</sup> Přestože by pacienti teoreticky neměli mít z léčby IPP užitek, 4 z nich měli léčbu indikovanu s mediánem 1,5 roku užívání alespoň s částečným symptomatickým efektem. Na základě našich dat nelze stanovit, zda mohla tato relativně krátkodobá léčba IPP ke vzniku NET přispět, nicméně žádný NET nebyl zachycen u pacientů užívajících IPP déle jak 6 let. Pokud by bylo riziko vzniku žaludečních NET klinicky relevantní i u lidí, bylo by možno v budoucnosti zřejmě pozorovat nárůst incidence takových nádorů při narůstající prevalenci užívání IPP v populaci a narůstající době podávání.

Recentní vyjádření Evropské společnosti digestivní endoskopie (ESGE) k omezení a nadbytečnosti endoskopické dispenzarizace zahrnuje i FGP, pokud nemají viditelné atypické rysy nebo nejsou součástí hereditárních symptomů.<sup>220</sup>

V souladu se známou literaturou byla potvrzena asociace mezi IPP a vznikem FGP. Dle našich dat se riziko zvyšuje po více jak roce léčby a s narůstajícím délkou terapie dále narůstá. Dosud provedené studie a metaanalýzy nezahrnovaly bližší charakteristiku léčby IPP a nejdelší zahrnutá expozice IPP byla 5 let.<sup>163,221</sup> Dle našich výsledků samotná dávka léčiva nemá pro vznik FGP rozhodující vliv, důležitější je doba vystavení působení medikace. Asociace vyjádřená poměrem šancí větší jak 3 lze považovat za relevantní<sup>75</sup>, výsledky naší analýzy ve skupinách po 6, 10 a 14 letech léčby ji násobně překračují. Srovnání s pětiletou expozicí IPP ve vybraných studiích s OR v rozsahu 3,8 – 4,7 také ukazuje významný nárůst asociace při delším podávání.<sup>164,165</sup> V odborné literatuře je popisována regrese počtu a velikosti FGP po vysazení terapie IPP.<sup>222–224</sup> Vzhledem k charakteru této studie zaměřené na pacienty na dlouhodobé léčbě RNJ nebylo možné takový trend posuzovat. Metodicky by to vyžadovalo přesnější dokumentaci nálezu hodnotící přibližný počet a velikosti polypů, což v běžné endoskopické praxi zaznamenáváno u takového typu polypů obvykle není. Autor v praxi též pozoroval možnou závislost popisu bližších charakteristik FGP na konkrétním lékaři provádějícím předchozí endoskopii a na toleranci vyšetření pacientem. Použití sedace při gastrokopii může zvýšit detekci polypů a přesnost hodnocení.<sup>225</sup> Vzhledem k popisovanému charakteru asociace FGP převážně na délce terapie IPP, výskytu polypů i po víceletém přerušení léčby IPP a současně obtížnosti ověření úplného vynechání medikace IPP je precizní metodické nastavení studie hodnotící parametry regrese FGP po vysazení IPP velmi obtížné.

Vliv infekce *H. pylori* na vznik FGP byl také v literatuře opakovaně referován.<sup>162,164,165</sup> Naše výsledky jsou v souladu s poznáním, že infekce může mít protektivní efekt. Možný

mechanismus je vysvětlován tak, že bakteriální proteázy degradují žaludeční hlen, a to usnadní odtok sekretu a zabrání vzniku retence a cystické dilatace ve žlázkách.<sup>138</sup> Recentní práce japonských autorů popisuje nižší riziko vývoj FGP u pacientů po eradikaci *H. pylori*, ale s postupným malým nárůstem s narůstajícím časovým odstupem od ní. Autoři v analýze zohledňují i léčbu IPP, ale bez časové specifikace. Je možné, že část pacientů se po eradikaci vrací k léčbě IPP z různých důvodů, a tak by nárůst FGP v čase mohl být i vlivem délky medikace.<sup>162</sup>

Asociace léčby IPP se vznikem jiných (reaktivních a hyperplastických polypů) byla pozorována s menší asociací než u FGP s OR 2,24 (95% CI 1,40-3,71). Po 10 a více letech dosáhl poměr šancí hodnoty 3,5 se širokým intervalem (1,67-7,03). Nejzajímavějším zjištěním je až pětinasobný výskyt polypů u pacientů s portální hypertenzí. Klinický význam hyperplastických polypů v tomto kontextu není spojený ani tak s rizikem dysplázie jako s krvácením.<sup>226</sup> Tento typ polypů byl přítomen i u pacientů s RNJ, ale zcela v jiném poměru než u FGP. Potenciální asociace je tedy velmi volná a pravděpodobně je přítomno ještě více ovlivňujících faktorů.

Limitací této části studie je zahrnutí jen pacientů podstupujících horní endoskopii na pracovišti fakultní nemocnice s možnou selekcí oproti obecné populaci. Zaměření autora na problematiku nemocí jícnu a žaludku a poskytování specializovaných konzultací mohlo výběr pacientů ovlivnit. Indikace pro provedení endoskopie nebyly specifikovány, ale lze předpokládat, že jen minimum výkonů bylo indikováno z důvodu symptomů nebo jiného podezření cíleně na žaludeční polypy. V souboru bylo zahrnuto mnoho pacientů s refluxní nemocí jícnu, u kterých není pravidelná endoskopická kontrola obvykle vyžadována, a přesto i po mnoha letech léčby proběhla. Důvody byly pravděpodobně různé, včetně zahrnutí pacientů s Barrettovým jícnem, atypických, recidivujících či refrakterních potíží. Část pacientů podstoupila vyšetření s delším časovým odstupem i z důvodů zájmu o vlastní zdravotní stav při potřebě dlouhodobé medikace a vstupnímu záhytu změn asociovaných s refluxem.

### 6.3. Vysazování léčby IPP a možné alternativy

V práci i literatuře dostupné údaje ukazují na přínos terapie IPP pro RNJ s minimálními riziky. Přesto je na místě i u pacientů s RNJ zvláště bez slizničních změn uvažovat o minimalizaci dávky léčiva pro dlouhodobé užívání. Varianty nižší než standardní dávky a redukce frekvence podávání méně jak denně či přechod na on demand léčbu jsou přijatelnou alternativou.

Náhlé vysazení léčby IPP může být provázeno rebound fenoménem.<sup>73</sup> Instrukce o pomalém snižování dávky a přechodu na postupné přerušované dávkování s prodlužováním intervalu je důležitá pro úspěšné ukončení léčby. Z vlastní praxe autor doporučuje nejprve dávkování obden po dobu 2-4 týdnů s následným přechodem na podání 2x týdně a teprve po několika týdnech k vysazení. Tento rebound fenomén může být paradoxně spojený s neadekvátní dlouhodobou léčbou u pacientů s refluxní nemocí jícnu založenou jen na přítomnosti symptomů. Osvědčilo se mi pokus o snížení a vysazení medikace alespoň dvakrát vyzkoušet s odstupem měsíců či let, lépe v jiném ročním období. Pokud opakovaný pokus o snížení či vysazení medikace IPP selže, pacient má odpovídající klinický obraz a korespondující nálezy na endoskopii nebo funkčním vyšetření, lze předpokládat, že dlouhodobá pravidelná léčba bude potřebná i nadále.

Alternativou k dlouhodobé medikaci pro RNJ může být laparoskopická antirefluxní operace (LARS) zahrnující korekci hiátu a fundoplikaci buď cirkulární dle Nissena či parciální dle Toupet, která vykazuje výborné výsledky antirefluxní účinnosti, zlepšení kvality života a přetrvávající spokojeností pacientů i po 5letém sledování na úrovni 82-93 %.<sup>227,228</sup> Podstoupení LARS ale automaticky neznamená zbavení se potřeby dlouhodobé medikace. V období po operaci se užívání IPP vyskytuje u 20-30 % pacientů.<sup>58,227,229</sup> Po 10 letech od operace je referován stále 80-90% ústup potíží, ale i četnější užívání antirefluxní medikace z důvodu přetrvávajících potíží a to až u 49-57 % pacientů s tím, že i v dalších letech více jak 50 % pacientů užívá IPP dlouhodobě, třebaže i z jiné indikace než RNJ.<sup>230-232</sup> Ve většině studií byli k operační léčbě pacienti vybíráni na podkladě zúžených kritérií, např. neodpovídavosti na medikamentózní léčbu, převaze určitých potíží nebo recidivujících potíží po snížení či vysazení léků. To může ovlivňovat výběr komplikovanějších případů s horší odpovědí na LARS než u neselektovaných pacientů. Z klinického hlediska má výběr pacientů k operaci na základě podrobného předoperačního vyšetření, vyhodnocení vhodnosti indikace a odpovídající chirurgická technika rozhodující vliv na efektivitu operační léčby.<sup>233,234</sup> I jedna z posledních studií na téma IPP vs LARS ukázala, že řádné vyšetření pacientů s refrakterními refluxními symptomy dokáže selektovat k operačnímu výkonu jen ty, kteří budou z operace profitovat, přičemž významné zlepšení bylo dosaženo u 67 % a zároveň důraz na compliance a správné



dávkování IPP může ušetřit nutnost komplikovaného došetřování.<sup>235</sup> Výsledky zatím relativně krátkodobých studií ukazují na benefit MSA procedury oproti navyšování medikace IPP. Na dlouhodobé výsledky a podíl pacientů vracejících se po letech od výkonu k medikaci si budeme muset ještě několik let počkat.<sup>236</sup>

Aktuální praktické rady podpořené souhrnem důkazů pro posouzení přínosu a benefitu od Americké Gastroenterologické Asociace byly publikovány v roce 2017.<sup>77</sup> Stanoviska relevantní pro problematiku dlouhodobé léčby refluxní nemoci jícnu jsou shrnuta v tabulce 51.

**Tabulka 51.** Expertní souhrn a praktické rady k posouzení přínosu a rizika dlouhodobé léčby IPP dle Americké Gastroenterologické Asociace<sup>77</sup>

Pacienti s refluxní nemocí jícnu a spojenými komplikacemi (např. erozivní ezofagitidou a peptickou stenózou) mají užívat IPP pro zhojení ezofagitidy, udržení hojení a z dlouhodobého hlediska pro potlačení symptomů.
Pacienti s nekomplikovanou refluxní nemocí jícnu, kteří dobře odpověděli na krátkodobé podání IPP mají následně vyzkoušet zredukovat nebo úplně vysadit medikaci. U pacientů, u kterých se nedaří snížit dávkování IPP a lze očekávat mnohaleté podávání léků, je na místě uvážit provedení měření pH/impedance jícnu k odlišení od funkčních potíží. Toto by mělo být zvaženo zvláště u pacientů s dominantně atypickými symptomy a tam, kde chybí obvyklá predispozice pro RNJ (hiátová hernie, obezita).
Pacienti s Barrettovým jícnem a symptomatickou RNJ mají dlouhodobě užívat IPP.
U asymptomatických pacientů s Barrettovým jícnem má být dlouhodobé nasazení IPP zvaženo.
Dávka dlouhodobé léčby IPP má být periodicky revidována tak, aby byla uzpůsobena nejnižší možné, která je ke kontrole symptomů a udržení hojení sliznice potřebná.
Dlouhodobí uživatelé IPP nemají běžně užívat probiotika k prevenci infekce.
Dlouhodobí uživatelé IPP nemají rutinně zvýšit příjem vápníku, vitamínu B12 nebo hořčiku nad běžně doporučená množství pro příjem ve stravě.
Dlouhodobí uživatelé IPP nemají mít rutinně monitorovanou kostní minerální denzitu a hladiny kreatininu, magnézia a vitamínu B12.
Nelze vybrat specifická léčiva ze skupiny IPP z pohledu potenciálních rizik.

Z pohledu vlastních získaných dat lze upřesnit, že v možném riziku osteopenie, hypovitaminózy D jsou převážně pacienti s refluxní nemocí jícnu s komorbiditami a četnou další užívanou medikací. Pacienti s RNJ mají nezávadka nižší hladinu vitamínu D, bez souvislosti s léčbou IPP. Pokud dochází ke kumulaci těchto rizikových faktorů je na zvážení, zda jednoduché a nezatěžující biochemické vyšetření minerálů, vitamínu D a případně provedení denzitometrie neudělat. Doporučení o dostatečném příjmu vápníku a vitamínu D z přirozených zdrojů na úrovni doporučovaných denních dávek je nejjednodušším opatřením. Případný průkaz osteopenie a deficitů může indikovat další léčbu kalcium a vitamínem D s šancí na zlepšení kostních parametrů a snížení rizika fraktury, byť pravděpodobně nepůjde o stav související s RNJ.

Naopak vyšetření hladiny vitamínu B12, hořčíku, parametrů metabolismu železa a sérového gastrinu nemá za běžných okolností větší přínos. Neuvážené vyšetření bez znalosti souvislostí může generovat problémy s interpretací nálezů patologických hodnot a navyšovat stres i další náklady.

## 7. Závěry

Pacienti léčení s RNJ jsou převažující skupinou pro dlouhodobou indikaci IPP. Dlouhodobá léčba RNJ nebyla dle zpracovaných dat zatížena zvýšeným rizikem střevních infekcí, osteoporotických zlomenin ani signifikantním ovlivněním kostní denzity.

V průběhu více jak 10 let trvající medikamentózní léčby RNJ nebyl pozorován trend ke změně sérové hladiny minerálů, které by teoreticky mohly být se sníženou aciditou žaludečního prostředí spojeny. Nebyl pozorován žádný trend směrem ke snížení zásob železa či hemoglobinu. Léčba IPP byla doprovázena zvýšením hladiny sérového gastrinu, přibližně do dvojnásobku horní referenční hodnoty s tím, že individuálně bylo pozorováno kolísání hladiny, bez trvale progredujícího trendu. Pokud při léčbě trvající i více jak 10 let došlo ke snížení dávky IPP, bylo provázeno poklesem gastrinémie. V souvislosti s dlouhodobou terapií RNJ nebyl pozorován žádný případ vzniku NET. Nejčastější a nejsilněji asociovanou událostí spojenou s léčbou RNJ byl vznik žaludečních polypů z fundických žlázek. Polypy se vyskytovaly už po roce terapie a s prodlužující se délkou léčby jejich výskyt stoupal, po 10 letech téměř 18krát, s jasně pozorovatelným biologickým gradientem účinku. V rámci analýzy se potvrdil protektivní účinek infekce *H. pylori* na vznik FGP.

Nejvýznamnější poznatky získané z této práce zahrnují absenci vývoje změn související s potenciální nedostatkem vstřebávaných látek a absenci ovlivnění kostní denzity v souvislosti s více jak desetiletou léčbou IPP pro RNJ. Obavy z těchto nežádoucích účinků terapie nejsou odůvodněné a neměly by vést k odmítání medikace, pokud je klinicky potřebná. Nejsou ani důvodem pro změnu léčebné strategie, když je účinná. V problematice žaludečních polypů byly získány nové údaje o asociaci IPP diferencovaně dle typů polypů a o progresivním nárůstu výskytu FGP s délkou a dávkou medikace. Při vysoké prevalenci v desítkách procent u dlouhodobě léčených pacientů, lze očekávat, že i vzácné komplikace jako krvácení či sporadický vznik dysplázie budou možné, a v některých případech může být obtížné odlišení mnohočetných polypů polékových a počátečních stádií geneticky determinované polypózy GAPPS. Můžeme nabídnout konzultaci na specializovaném endoskopickém pracovišti, genetické vyšetření a návaznost na další obory.

U pacientů dlouhodobě léčených s RNJ nebyl pozorován vývoj adenokarcinomu jícnu. Byly pozorovány jiné nádory, bez příčinné souvislosti s onemocněním jícnu. Jeden případ karcinomu žaludku při léčbě IPP nelze nijak blíže statisticky hodnotit. Nejčastějším nádorem vyskytujícím se u pacientů léčených pro RNJ byl v souladu s epidemiologií v populaci kolorektální karcinom.

V tomto kontextu lze obavy z výskytu nádoru jícnu považovat za méně významné. Naopak všem pacientům příslušného věku v péči gastroenterologa by měla být doporučena účast ve screeningu kolorektálního karcinomu, optimálně pomocí kolonoskopie. Též účast v dalších populačních screeningových programech má být gastroenterologem podporována.

## 8. Seznam literatury a zdrojů

1. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-328; quiz 329. doi:10.1038/ajg.2012.444
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Group GC. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920; quiz 1943. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
3. Brandtl P, Lukáš K, Turzíkova J, et al. Extrazofageální refluxní choroba - mezioborový konsenzus. *Časopis lékařů českých*. 2011;150(9):513-518.
4. Lukáš K, Bureš J, Drahoňovský V, et al. Refluxní choroba jícnu. Standardy České gastroenterologické společnosti - aktualizace 2009. *Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J E Purkyně*. 2009;55(10):967-975.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-880. doi:10.1136/gutjnl-2012-304269
6. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet*. 2013;381(9881):1933-1942. doi:10.1016/S0140-6736(12)62171-0
7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722
8. Seifert B. *Gastroenterologie : Doporučené Diagnostické a Terapeutické Postupy pro Všeobecné Praktické Lékaře 2012 : [Novelizace 2012].*; 2012. <http://www.medvik.cz/link/MED00178729>
9. Shaheen N, Falk G, Iyer P, Gerson L. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(1):30-50. doi:10.1038/ajg.2015.322
10. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;157(11):808-816. doi:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008
11. Kroupa R, Dolina J, Suchánková J, Matyášová Z, Hep A. Jícnová pHmetrie a manometrie. Současné postavení diagnostických metod. Esophageal pH-metry and manometry. Contemporary review of these diagnostic methods. *Čes a Slov Gastroenterol a Hepatol*. 2006;60(4):149-156.
12. Kroupa R, Konečný Š, Dolina J. Současné trendy v diagnostice a léčbě refluxní nemoci jícnu. *Vnitř Lek*. 2018;64(6):588-594.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
14. Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):915-922. doi:10.1038/ajg.2013.72

15. de Jonge PJF, van Blankenstein M, Grady WM, Kuipers EJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*. 2014;63(1):191-202. doi:10.1136/gutjnl-2013-305490
16. Sikkema M, de Jonge PJF, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):235-244; quiz e32. doi:10.1016/j.cgh.2009.10.010
17. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191-198. doi:10.1055/s-0042-122140
18. Martínek J, Falt P, Gregar J, et al. Standardy České gastroenterologické společnosti – endoskopická léčba pacientů s Barrettovým jícnem a časnými neoplazii jícnu. *Gastroenterologie a hepatologie : časopis České gastroenterologické společnosti, České hepatologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti = Gastroenterology and hepatology*. 2013;67(6):479-487.
19. Maret-Ouda J, Santoni G, Wahlin K, et al. Esophageal Adenocarcinoma After Antireflux Surgery in a Cohort Study From the 5 Nordic Countries. *Ann Surg*. Published online November 27, 2019. doi:10.1097/SLA.0000000000003709
20. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnauth K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7-42. doi:10.1136/gutjnl-2013-305372
21. Kroupa R, Katinova I, Pavlik T, et al. Incidence trends of esophageal cancer in the Czech Republic by histological subtype and stage and prescription rate of acid suppressing drugs. *Cancer Epidemiol*. 2020;69:101853. doi:10.1016/j.canep.2020.101853
22. Sawas T, Killcoyne S, Iyer PG, et al. Identification of Prognostic Phenotypes of Esophageal Adenocarcinoma in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1720-1728.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.036
23. Ham YH, Kim GH. Plastic and biodegradable stents for complex and refractory benign esophageal strictures. *Clin Endosc*. 2014;47(4):295-300. doi:10.5946/ce.2014.47.4.295
24. Spaander MCW, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-948. doi:10.1055/s-0042-114210
25. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):965-971. doi:10.1001/archinte.166.9.965
26. Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol*. 2012;47(7):760-769. doi:10.1007/s00535-012-0601-4
27. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175-182.e1-3. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.176
28. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Adults – Update 2004. *Canadian Journal of Gastroenterology*. doi:https://doi.org/10.1155/2005/836030

29. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):800-808.e7. doi:10.1016/j.cgh.2017.09.033
30. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19-31. doi:10.1007/s00228-008-0576-5
31. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR. Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(12):1452-1458. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.013
32. Klok RM, Postma MJ, Van Hout BA, Brouwers JRBJ. Meta-analysis: Comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17(10):1237-1245. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01562.x
33. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):50-56.
34. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014;63(7):1185-1193. doi:10.1136/gutjnl-2013-306393
35. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. Published online 24 2017. doi:10.5009/gnl16615
36. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):27-36. doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x
37. Surdea-Blaga T, Băncilă I, Dobru D, et al. Mucosal Protective Compounds in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. A Position Paper Based on Evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(4):537-546.
38. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial “acid pocket” in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):59-66. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x
39. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, et al. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid–chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631-642. doi:10.1111/apt.13914
40. Glicksman JT, Mick PT, Fung K, Carroll TL. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2375-2379. doi:10.1002/lary.24738
41. Zerbib F, Simon M. Novel therapeutics for gastro-esophageal reflux symptoms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(5):533-541. doi:10.1586/ecp.12.38
42. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(17):1106-1110. doi:10.1056/NEJM199510263331703
43. Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - A placebo-controlled

- randomized trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1999;13(7):907-914. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00564.x
44. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand.' *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(2):195-204. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03381.x
  45. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, et al. Long-term treatment of patients with gastro-oesophageal reflux disease in routine care – results from the ProGERD study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(6):715-722. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03249.x
  46. Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, et al. Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 9:47-56. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02240.x
  47. Ravich WJ. Endoscopic Management of Benign Esophageal Strictures. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(10):50. doi:10.1007/s11894-017-0591-8
  48. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander M-A, Johansson S, Eklund S. Esophageal stricture: incidence, treatment patterns, and recurrence rate. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2685-2692. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00828.x
  49. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1877-1883. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30228.x
  50. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63(8):1229-1237. doi:10.1136/gutjnl-2013-305997
  51. Kastelein F, Spaander MCW, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):382-388. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.014
  52. Hu Q, Sun T-T, Hong J, Fang J-Y, Xiong H, Meltzer SJ. Proton Pump Inhibitors Do Not Reduce the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients with Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0169691
  53. Bresalier RS. Chemoprevention of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2018;63(8):2155-2162. doi:10.1007/s10620-018-5149-6
  54. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10145):400-408. doi:10.1016/S0140-6736(18)31388-6
  55. Markar SR, Arhi C, Leusink A, et al. The Influence of Antireflux Surgery on Esophageal Cancer Risk in England: National Population-based Cohort Study. *Annals of Surgery*. 2018;268(5):861-867. doi:10.1097/SLA.0000000000002890
  56. Khan F, Maradey-Romero C, Ganocy S, Frazier R, Fass R. Utilisation of surgical fundoplication for patients with gastro-oesophageal reflux disease in the USA has declined rapidly between 2009 and 2013. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(11):1124-1131. doi:10.1111/apt.13611



57. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, et al. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):678-685.e3. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.025
58. Maret-Ouda J, Wahlin K, El-Serag HB, Lagergren J. Association Between Laparoscopic Antireflux Surgery and Recurrence of Gastroesophageal Reflux. *JAMA*. 2017;318(10):939-946. doi:10.1001/jama.2017.10981
59. Warren HF, Reynolds JL, Lipham JC, et al. Multi-institutional outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for chronic gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2016;30(8):3289-3296. doi:10.1007/s00464-015-4659-y
60. Konečný Š, Dolina J, Beneš Z, Hep A. První případ elektrické stimulační terapie dolního jícnového svěrače indikovaný v České republice k implantaci. *Gastroenterologie a hepatologie : časopis České gastroenterologické společnosti, České hepatologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti = Gastroenterology and hepatology*. 2017;71(2):156-160.
61. Brar TS, Draganov PV, Yang D. Endoluminal Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease: In Between the Pill and the Knife? *Dig Dis Sci*. 2017;62(1):16-25. doi:10.1007/s10620-016-4355-3
62. Pearl J, Pauli E, Dunkin B, Stefanidis D. SAGES endoluminal treatments for GERD. *Surg Endosc*. 2017;31(10):3783-3790. doi:10.1007/s00464-017-5639-1
63. Bitnar P, Stovicek J, Andel R, et al. Leg raise increases pressure in lower and upper esophageal sphincter among patients with gastroesophageal reflux disease. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2016;20(3):518-524.
64. Casale M, Sabatino L, Moffa A, et al. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(21):4547-4552.
65. Maarouf A, Jones S. Lessons of the month: Over-the-counter antacids causing hypercalcaemia: The emergence of calcium-alkali syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e129-e130. doi:10.7861/clinmed.2020-0208
66. Metoklopramid – omezení používání, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed November 7, 2020. <http://www.sukl.cz/metoklopramid-omezeni-pouzivani>
67. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD009431. doi:10.1002/14651858.CD009431.pub3
68. Lukáš K. Refrakterní refluxní choroba jícnu. *Postgraduální medicína : odborný časopis pro lékaře*. 2014;16(7):761-769.
69. Kroupa R, Dolina J. Rizika dlouhodobé antisekreční léčby. *Vnitř Lek*. 2010;56(2):115-119.
70. Dušek L, Pavlík T, Jarkovský J, Koptíková J. Analýza dat v neurologii. LIV., Koncept atributivního rizika v analýze populačních studií - I. Aplikace v různých typech studií. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie : časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů*. 2015;78(6):717-720.
71. Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451-457. doi:10.1097/MOG.0000000000000471

72. Sedgwick P. What is number needed to harm (NNH)? *BMJ*. 2013;347. doi:10.1136/bmj.f4869
73. Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(4):519-528. doi:10.1038/ajg.2018.29
74. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
75. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.047
76. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(11):1123-1134. doi:10.1080/17512433.2018.1531703
77. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-715. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031
78. Dirac MA, Safiri S, Tsoi D, et al. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(6):561-581. doi:10.1016/S2468-1253(19)30408-X
79. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777943. doi:10.1177/1756284818777943
80. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(3):449-457. doi:10.1007/s00228-019-02810-1
81. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):767-773. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3358
82. Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;111:144-151. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.014
83. Spugnini EP, Fais S. Drug repurposing for anticancer therapies. A lesson from proton pump inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2020;30(1):15-25. doi:10.1080/13543776.2020.1704733
84. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28(2):274-280. doi:10.1111/nmo.12723
85. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974-984. doi:10.1111/apt.13568
86. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfrather P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):505-526. doi:10.1111/apt.15604

87. Lo W-K, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):483-490. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.011
88. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):27-36. doi:10.1007/s00535-017-1371-9
89. Tsai C-F, Chen M-H, Wang Y-P, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology*. 2017;152(1):134-141. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.007
90. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(4):353-359. doi:10.1016/j.dld.2015.12.009
91. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):613-622. doi:10.1177/1060028018760569
92. DuPont HL. Gastric Acid and Enteric Infections: Souring on the Use of PPIs. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):814-817. doi:10.1007/s10620-018-4955-1
93. Marder, MPH EP, Griffin PM, Cieslak PR, et al. Preliminary Incidence and Trends of Infections with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2006–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(11):324-328. doi:10.15585/mmwr.mm6711a3
94. UZIS. Infekční nemoci 2013, <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/infnem2013.pdf>. <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/infnem2013.pdf>
95. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, et al. Incidence of Campylobacter and Salmonella Infections Following First Prescription for PPI: A Cohort Study Using Routine Data. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013;108(7):1094–1100. doi:10.1038/ajg.2013.30
96. Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect*. 2018;98(1):4-13. doi:10.1016/j.jhin.2017.08.017
97. Howell MD. Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial Clostridium difficile Infection. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):784. doi:10.1001/archinternmed.2010.89
98. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):784-791. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0212
99. Villafuerte-Gálvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection: association or causation? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(1):11-18. doi:10.1097/MOG.0000000000000414
100. Rosen R, Hu L, Amirault J, Khatwa U, Ward DV, Onderdonk A. 16S Community Profiling Identifies Proton Pump Inhibitor Related Differences in Gastric, Lung, and Oropharyngeal Microflora. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(4):917-923. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.067

101. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004
102. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97(10):797-802. doi:10.1136/hrt.2010.217547
103. Cohen ME, Hathway JM, Salmasian H, et al. Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(7):1030-1036.e1. doi:10.1016/j.cgh.2016.12.035
104. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):11-22. doi:10.1007/s00134-013-3125-3
105. Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1641-1648. doi:10.1038/ajg.2016.343
106. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. Published online July 30, 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-322248
107. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. Published online August 25, 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000798
108. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT. Risk of COVID-19 in Patients Taking Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. Published online October 1, 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000949
109. Yx Y, Jd L, S E, Dc M. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. doi:10.1001/jama.296.24.2947
110. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):133-138. doi:10.3109/00365520903434117
111. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1995;14(4):364-368. doi:10.1080/07315724.1995.10718522
112. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1986;38(2):123-125. doi:10.1007/BF02556841
113. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, Yang Y-X. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1330-1337. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.007
114. Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S, Metz DC, Perez MC. Dexlansoprazole and Esomeprazole Do Not Affect Bone Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Gastroenterology*. 2019;156(4):926-934.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.023

115. Ječmenová M, Kroupa R. Inhibitory protonové pumpy a kosti. *Vnitř Lek.* 2016;62(2):139-146.
116. Lapumnuaypol K, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Tiu A, Cheungpasitporn W. Risk of fall in patients taking proton pump inhibitors: a meta-analysis. *QJM.* 2019;112(2):115-121. doi:10.1093/qjmed/hcy245
117. Ječmenová M, Kroupa R, Dujsíková H. Užívání inhibitorů protonové pumpy u interních pacientů a jejich dlouhodobé nežádoucí účinky. *Vnitřní lékařství : orgán Československé společnosti pro vnitřní lékařství, sekce Československé lékařské společnosti J E Purkyně.* 2015;61(Suppl. 2):21-21.
118. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *The American Journal of Gastroenterology.* 2012;107(9):1361-1369. doi:10.1038/ajg.2012.200
119. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-691.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.05.056
120. Ozdil K, Kahraman R, Sahin A, et al. Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2255-2260. doi:10.1007/s00296-013-2709-0
121. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Wu CC, Li Y-CJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):103-114. doi:10.1007/s00198-018-4788-y
122. Liu J, Li X, Fan L, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.* 2019;218:213-223. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.058
123. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):95-101. doi:10.1038/ajg.2016.481
124. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):338-341. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03194.x
125. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TPRM6, a new member of the TPRM gene family. *Nature Genetics.* 2002;31(2):166-170. doi:10.1038/ng889
126. Kieboom BCT, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):775-782. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.012
127. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(8):889-895. doi:10.1002/jcph.316
128. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237-1241. doi:10.3109/0886022X.2015.1057800
129. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, Harb AH, Sarkis FS, Hamadeh G. Low Prevalence of Hypomagnesemia in Long-term Recipients of Proton Pump Inhibitors in a Managed Care Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):317-321. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.012

130. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(17):1834-1836. doi:10.1056/NEJMc066308
131. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). *FDA*. Published online June 18, 2019. Accessed October 29, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>
132. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1998;12(1):83-98. doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00274.x
133. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2007;56(9):1291-1295. doi:10.1136/gut.2006.108613
134. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-2442. doi:10.1001/jama.2013.280490
135. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104(5):422-430. doi:10.1016/s0002-9343(98)00087-4
136. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *Journal of the American College of Nutrition*. 1994;13(6):584-591. doi:10.1080/07315724.1994.10718452
137. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(12):697-710. doi:10.1038/nrgastro.2017.117
138. Cats A, Schenk BE, Bloemena E, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol*. 2000;31(6):684-690. doi:10.1053/hupa.2000.7637
139. Stolte M, Meining A, Schmitz JM, Alexandridis T, Seifert E. Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during 12 months of treatment with omeprazole and lansoprazole in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):247-253. doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00310.x
140. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-1668. doi:10.1136/gutjnl-2014-307595
141. Králíček L, Kroupa R, Ševčíková A, Otrubová M, Kulhánek V. Výsledky terapie infekce Helicobacter pylori na základě mikrobiologického vyšetření po selhání 2. linie eradikační léčby. *Gastroenterologie a hepatologie : časopis České gastroenterologické společnosti, České hepatologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti = Gastroenterology and hepatology*. 2017;71(4):304-309.
142. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and

- LOTUS studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(11):1162-1174. doi:10.1111/apt.13194
143. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion*. 2001;64(4):205-213. doi:10.1159/000048863
  144. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):639-647. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x
  145. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(10):959-971. doi:10.1111/apt.12052
  146. Khalaf M, Brock AS, Castell D. Sporadic Fundic Gland Polyps and Gastric Acid Suppression Level. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017;354(6):561-564. doi:10.1016/j.amjms.2017.07.009
  147. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1524-1532. doi:10.1038/ajg.2009.139
  148. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut*. 2010;59(9):1270-1276. doi:10.1136/gut.2009.182089
  149. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Annals of Oncology*. 2014;25(1):283-290. doi:10.1093/annonc/mdt486
  150. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. Published online March 6, 2019. doi:10.1055/a-0859-1883
  151. Sekine S, Shibata T, Yamauchi Y, et al. Beta-catenin mutations in sporadic fundic gland polyps. *Virchows Arch*. 2002;440(4):381-386. doi:10.1007/s004280100527
  152. Fukuda M, Ishigaki H, Sugimoto M, et al. Histological analysis of fundic gland polyps secondary to PPI therapy. *Histopathology*. 2019;75(4):537-545. doi:10.1111/his.13902
  153. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774-779. doi:10.1136/gutjnl-2011-300348
  154. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. doi:10.2147/CEG.S163227
  155. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M, et al. GAPPS - Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach Syndrome in 8 Families Tested at Masaryk Memorial Cancer Institute - Prevention and Prophylactic Gastrectomies. *Klin Onkol*. 2019;32(Supplementum2):109-117. doi:10.14735/amko2019S109
  156. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis

- Variant. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;98(5):830-842. doi:10.1016/j.ajhg.2016.03.001
157. Repak R, Kohoutova D, Podhola M, et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(4):718-725. doi:10.1016/j.gie.2016.06.023
  158. Fukuda M, Ishigaki H, Ban H, et al. No transformation of a fundic gland polyp with dysplasia into invasive carcinoma after 14 years of follow-up in a proton pump inhibitor-treated patient: A case report. *Pathol Int*. 2018;68(12):706-711. doi:10.1111/pin.12739
  159. Lloyd IE, Kohlmann WK, Gligorich K, et al. A Clinicopathologic Evaluation of Incidental Fundic Gland Polyps With Dysplasia: Implications for Clinical Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1094-1102. doi:10.1038/ajg.2017.125
  160. Nawata Y, Ichihara S, Hirasawa D, et al. A case of gastric adenocarcinoma considered to originate from a sporadic fundic gland polyp in a Helicobacter pylori-uninfected stomach. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(5):740-745. doi:10.1007/s12328-020-01139-y
  161. Takahari K, Haruma K, Ohtani H, et al. Proton Pump Inhibitor Induction of Gastric Cobblestone-like Lesions in the Stomach. *Intern Med*. 2017;56(20):2699-2703. doi:10.2169/internalmedicine.7964-16
  162. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Ishimura N, Ishihara S. Fundic gland polyp prevalence according to Helicobacter pylori infection status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(7):1158-1162. doi:10.1111/jgh.14934
  163. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1706-1719.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.05.018
  164. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1341-1348. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03127.x
  165. Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci*. 2009;54(12):2617-2622. doi:10.1007/s10620-009-0993-z
  166. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(6):430-438. doi:10.1097/MOG.0000000000000392
  167. Waldum HL, Sagatun L, Mjønes P. Gastrin and Gastric Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8. doi:10.3389/fendo.2017.00001
  168. Waldum HL, Hauso Ø, Sørdal ØF, Fossmark R. Gastrin May Mediate the Carcinogenic Effect of Helicobacter pylori Infection of the Stomach. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1522-1527. doi:10.1007/s10620-014-3468-9
  169. Havu N. Enterochromaffin-Like Cell Carcinoids of Gastric Mucosa in Rats after Life-Long Inhibition of Gastric Secretion. *DIG*. 1986;35(Suppl. 1):42-55. doi:10.1159/000199381



170. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(7):644-649. doi:<https://doi.org/10.1111/apt.12012>
171. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589
172. Tatsuguchi A, Hoshino S, Kawami N, et al. Influence of hypergastrinemia secondary to long-term proton pump inhibitor treatment on ECL cell tumorigenesis in human gastric mucosa. *Pathol Res Pract*. 2020;216(10):153113. doi:10.1016/j.prp.2020.153113
173. McCarthy DM. Proton Pump Inhibitor Use, Hypergastrinemia, and Gastric Carcinoids—What Is the Relationship? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):662. doi:10.3390/ijms21020662
174. Murugesan SVM, Varro A, Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger–Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(10):1055-1068. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03976.x
175. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, et al. Hypergastrinaemia during long-term omeprazole therapy: influences of vagal nerve function, gastric emptying and *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):605-612. doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00349.x
176. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *NEN*. 2012;95(2):98-119. doi:10.1159/000335591
177. Rehfeld JF, Gingras M-H, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1444-1453. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.051
178. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;36(1):37-47. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x
179. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(6):649-663. doi:10.1111/apt.13324
180. Helgadóttir H, Lund SH, Gizurarson S, Metz DC, Björnsson ES. Predictors of Gastrin Elevation Following Proton Pump Inhibitor Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(3):227-234. doi:10.1097/MCG.0000000000001200
181. [www.svod.cz ZN žaludku](https://www.svod.cz/ZN_zaludku). Accessed October 20, 2020. <https://www.svod.cz/report.php?diag=C16>
182. Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018;67(6):1024-1032. doi:10.1136/gutjnl-2017-314281
183. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.028

184. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence: *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. Published online March 11, 2019. doi:10.1177/1756284819834511
185. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol*. 2020;55(4):453-461. doi:10.1007/s00535-019-01652-z
186. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2018;53:172-177. doi:10.1016/j.canep.2018.02.004
187. Watson SA, Durrant LG, Crosbie JD, Morris DL. The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. *International Journal of Cancer*. 1989;43(4):692-696. doi:10.1002/ijc.2910430425
188. Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V, et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br J Cancer*. 2020;123(5):844-851. doi:10.1038/s41416-020-0939-y
189. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):755-760. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.014
190. Amano Y, Nakahara R, Yuki T, et al. Relationship between Barrett's esophagus and colonic diseases: a role for colonoscopy in Barrett's surveillance. *J Gastroenterol*. Published online June 25, 2019. doi:10.1007/s00535-019-01600-x
191. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: Barrett's oesophagus and the risk of colonic tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):401-410. doi:10.1111/apt.12146
192. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, Hopper I, Kemp W, Liew D. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(8):780-796. doi:10.1111/apt.14955
193. Nguyen LH, Lochhead P, Joshi AD, et al. No Significant Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Stroke After Adjustment for Lifestyle Factors and Indication. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1290-1297.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.006
194. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1580. doi:10.1136/bmj.l1580
195. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLOS ONE*. 2013;8(3):e58837. doi:10.1371/journal.pone.0058837
196. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Långström B, Darreh-Shori T. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme—A plausible missing link for their association with incidence of dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(7):1031-1042.
197. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-416. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791

198. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-428. doi:10.1007/s00406-014-0554-0
199. Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2017;112(12):1802–1808. doi:10.1038/ajg.2017.196
200. Gray SL, Walker RL, Dublin S, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2018;66(2):247-253. doi:10.1111/jgs.15073
201. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U, et al. No association linking short-term proton pump inhibitor use to dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *American Journal of Gastroenterology.* 2020;115(5):671-678. doi:10.14309/ajg.0000000000000500
202. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med.* 1992;93(4):472-473. doi:10.1016/0002-9343(92)90181-a
203. Yang Y, George KC, Shang W-F, Zeng R, Ge S-W, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Design, Development and Therapy.* doi:10.2147/DDDT.S130568
204. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):558-566. doi:10.1053/j.ajkd.2014.04.027
205. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837-844. doi:10.1038/ki.2014.74
206. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193
207. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(10):3153-3163. doi:10.1681/ASN.2015121377
208. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2821-2827. doi:10.1007/s10620-017-4725-5
209. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, Poitras P, Goetze JP. Pitfalls in Diagnostic Gastrin Measurements. *Clin Chem.* 2012;58(5):831-836. doi:10.1373/clinchem.2011.179929
210. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 2008;359(16):1700-1707. doi:10.1056/NEJMc0804684
211. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis--a spectrum of disease or special entities? *Z Gastroenterol.* 2007;45(11):1156-1163. doi:10.1055/s-2007-963628
212. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):154-164. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04901.x

213. CSU. Accessed December 2, 2020. [www.czso.cz/csu/czso/seniori](http://www.czso.cz/csu/czso/seniori)
214. Prior JC, Langsetmo L, Lentle BC, et al. Ten-year incident osteoporosis-related fractures in the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study — Comparing site and age-specific risks in women and men. *Bone*. 2015;71:237. doi:10.1016/j.bone.2014.10.026
215. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin K-Y. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9). doi:10.3390/ijerph16091571
216. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:123-132. doi:10.1111/ijlh.12500
217. Wang R, Chen X-Z. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). *Sci Rep*. 2020;10(1):4523. doi:10.1038/s41598-020-61472-7
218. Tanaka M, Kataoka H, Yagi T. Proton-pump inhibitor-induced fundic gland polyps with hematemesis. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(2):193-195. doi:10.1007/s12328-018-0908-7
219. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-124. doi:10.1159/000443168
220. Rodríguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L, et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance - Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2020;52(6):491-497. doi:10.1055/a-1137-4721
221. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(9):915-925. doi:10.1111/apt.13800
222. Brockmeyer JR, Connolly EE, Wittchow RJ, Kothari SN. Resolution of Fundic Gland Polyposis following Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation and Subsequent Cessation of Proton Pump Inhibitors. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. doi:https://doi.org/10.1155/2015/576263
223. Kazantsev GB, Schwesinger WH, Heim-Hall J. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with lansoprazole and Nissen fundoplication: A case report. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;55(4):600-602. doi:10.1067/mge.2002.122583
224. Kim J-S, Chae HS, Kim H-K, et al. [Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole]. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51(5):305-308.
225. Chang C-F, Huang T-Y, Huang H-H, et al. Impact of endoscopic sedation on gastric polyp detection: A one-center retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(41):e22556. doi:10.1097/MD.00000000000022556
226. Lemmers A, Evrard S, Demetter P, et al. Gastrointestinal polypoid lesions: a poorly known endoscopic feature of portal hypertension. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(3):189-196. doi:10.1177/2050640614529108

227. Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fisichella PM. The Evolution and Long-Term Results of Laparoscopic Antireflux Surgery for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JSLs*. 2010;14(3):332-341. doi:10.4293/108680810X12924466007007
228. Marek F, Procházka V, Kala Z, Dolina J, Pavlík T. Kvalita života po laparoskopické fundoplikaci v závislosti na předoperační symptomatologii. *Rozhledy v chirurgii : měsíčník Československé chirurgické společnosti pro tvorbu domácí a rozhledy po chirurgii zahraniční*. 2011;90(3):166-171.
229. Simorov A, Ranade A, Jones R, et al. Long-Term Patient Outcomes After Laparoscopic Anti-Reflux Procedures. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(1):157-163. doi:10.1007/s11605-013-2401-4
230. Morgenthal CB, Shane MD, Stival A, et al. The Durability of Laparoscopic Nissen Fundoplication: 11-Year Outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):693-700. doi:10.1007/s11605-007-0161-8
231. Lødrup A, Pottegård A, Hallas J, Bytzer P. Use of proton pump inhibitors after antireflux surgery: a nationwide register-based follow-up study. *Gut*. 2014;63(10):1544-1549. doi:10.1136/gutjnl-2013-306532
232. Robinson B, Dunst CM, Cassera MA, Reavis KM, Sharata A, Swanstrom LL. 20 years later: laparoscopic fundoplication durability. *Surg Endosc*. 2015;29(9):2520-2524. doi:10.1007/s00464-014-4012-x
233. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg*. 2016;151(1):73-78. doi:10.1001/jamasurg.2015.4233
234. Schlottmann F, Herbelli FA, Allaix ME, Rebecchi F, Patti MG. Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg*. 2017;41(7):1685-1690. doi:10.1007/s00268-017-3955-1
235. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1513-1523. doi:10.1056/NEJMoa1811424
236. Bell R, Lipham J, Louie B, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):14-22.e1. doi:10.1016/j.gie.2018.07.007

## 9. Seznam zkratek

AIN	Akutní intersticiální nefritida
BJ	Barrettův jícn
BMI	Body mass index
CI / IS	Confidence interval (interval spolehlivosti)
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infekce
CKD	Chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin)
ČR	Česká republika
ECL	Enterochromaffin-like
FAP	Familiární adenomatózní polypóza
FGP	Fundic gland polyps (polypy z fundických žlázek)
GAPPS	Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach
GERD	Gastroesophageal reflux disease <i>H. pylori Helicobacter pylori</i>
H2B	H2 blokátory
HGD	High grade dysplasia (dysplázie vysokého stupně)
HR	Hazard ratio (poměr rizik)
IPP	Inhibitory protonové pumpy
LARS	Laparoscopic antireflux surgery (laparoskopická antirefluxní operace)
LGD	Low grade dysplasia (dysplázie nízkého stupně)
MCV	Mean cell volume (střední objem erytrocytu)
MEN	Mnohočetná neuroendokrinní neoplázie
MSA	Magnetic Sphincter Augmentation
NET	Neuroendokrinní tumor
NNH	Number needed to harm
OR	Odds ratio (poměr šancí)
RNJ	Refluxní nemoc jícnu
RR	Relative risk (relativní riziko)
SD	Standard deviation (směrodatná odchylka)
SIR	Standardized incidence ratio
TRPM	Transient receptor potential melastin
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VCH	vředová choroba

## 10. Seznam tabulek

<b>Tabulka 1.</b> Doporučená dispenzarizace a intervence u pacientů s Barrettovým jícnem ..	12
<b>Tabulka 2.</b> Režimová a dietní opatření pro podporu léčby refluxní nemoci jícnu.....	14
<b>Tabulka 3.</b> IPP dostupné v ČR a jejich vliv na intragastrické pH při léčbě RNJ.....	15
<b>Tabulka 4.</b> Charakteristiky odlišující hereditární a sporadické FGP.....	36
<b>Tabulka 5.</b> Příčiny hypergastrinémie.....	39
<b>Tabulka 6.</b> Základní popisná charakteristika souboru – dlouhodobá léčba RNJ .....	51
<b>Tabulka 7.</b> Porovnání charakteristik pacientů s RNJ a kontrolní skupiny .....	52
<b>Tabulka 8.</b> Četnosti podskupin RNJ dle dávkování léčiva.....	53
<b>Tabulka 9.</b> Četnosti podskupin RNJ dle počtu užívaných léků.....	53
<b>Tabulka 10.</b> Četnosti podskupin RNJ dle výskytu rizikové komorbidity .....	53
<b>Tabulka 11.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv střevní infekce .....	54
<b>Tabulka 12.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv střevní infekce .....	55
<b>Tabulka 13.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv fraktury .....	56
<b>Tabulka 14.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu jakékoliv fraktury.....	56
<b>Tabulka 15.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu osteoporotické fraktury .....	57
<b>Tabulka 16.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu osteoporotické fraktury .....	58
<b>Tabulka 17.</b> Vícerozměrná lineární regrese denzitometrie páteře hodnocená dle T-skóre	58
<b>Tabulka 18.</b> Vícerozměrná lineární regrese denzitometrie kyčle hodnocená dle T-skóre	59
<b>Tabulka 19.</b> Individuální změna v T-skóre páteře – vícerozměrný model lineární regrese hodnotící vliv doby od zahájení léčby do první denzitometrie a doby mezi kontrolami denzitometrie .....	60
<b>Tabulka 20.</b> Individuální změna v T-skóre páteře – modely lineární regrese adjustované na dobu od zahájení léčby do první denzitometrie a dobu mezi kontrolami denzitometrie.....	62
<b>Tabulka 21.</b> Individuální změna v T-skóre kyčle – vícerozměrný model lineární regrese hodnotící vliv doby od zahájení léčby do první denzitometrie a doby mezi kontrolami denzitometrie .....	63
<b>Tabulka 22.</b> Individuální změna v T-skóre kyčle – modely lineární regrese adjustované na dobu od zahájení léčby do první denzitometrie a dobu mezi kontrolami denzitometrie.....	65
<b>Tabulka 23.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP u pacientů s RNJ.....	66
<b>Tabulka 24.</b> Souhrn laboratorních parametrů u pacientů léčených pro RNJ během celého období let 2000-2020.....	67
<b>Tabulka 25.</b> Vápník – lineární regrese hodnotící kombinaci délky a dávkování IPP .....	68

<b>Tabulka 26.</b> Fosfor – jednorozměrné modely lineární regrese.....	68
<b>Tabulka 27.</b> Hodnocení vztahu mezi hodnotami hořčíku a parametry léčby IPP .....	69
<b>Tabulka 28.</b> Vitamin D – jednorozměrné modely lineární regrese .....	70
<b>Tabulka 29.</b> Hodnocení vztahu mezi hodnotami vitamínu B12 a parametry léčby IPP ....	70
<b>Tabulka 30.</b> Saturace transferinu železem – lineární regrese hodnotící kombinaci délky a dávkování IPP .....	71
<b>Tabulka 31.</b> Hemoglobin – jednorozměrné modely lineární regrese .....	71
<b>Tabulka 32.</b> MCV – lineární regrese hodnotící kombinaci délky a dávkování IPP .....	72
<b>Tabulka 33.</b> Hodnocení vztahu mezi hodnotami ferritinu a parametry léčby IPP .....	72
<b>Tabulka 34.</b> Gastrin – jednorozměrné modely lineární regrese s logaritmickou transformací vysvětlované proměnné .....	73
<b>Tabulka 35.</b> Gastrin – model lineární regrese s logaritmickou transformací vysvětlované proměnné hodnotící kombinaci délky léčby a dávkování IPP .....	74
<b>Tabulka 36.</b> Průměrná hladina gastrinu dle intervalu délky léčby .....	74
<b>Tabulka 37.</b> Základní charakteristika souboru – analýza žaludečních polypů a IPP .....	75
<b>Tabulka 38.</b> Popisná statistika souboru dle výskytu žaludečního polypu .....	77
<b>Tabulka 39.</b> Popisná statistika dle výskytu FGP .....	79
<b>Tabulka 40.</b> Popisná statistika dle výskytu jiných polypů .....	80
<b>Tabulka 41.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu žaludečního polypu .....	82
<b>Tabulka 42.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu FGP .....	84
<b>Tabulka 43.</b> Jednorozměrná logistická regrese výskytu jiných polypů.....	86
<b>Tabulka 44.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu polypu .....	88
<b>Tabulka 45.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP .....	89
<b>Tabulka 46.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu polypu s informací o <i>H.pylori</i> .....	90
<b>Tabulka 47.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP s informací o <i>H.pylori</i> .....	91
<b>Tabulka 48.</b> Charakteristiky pacientů se vzácně se vyskytujícími rizikovými polypy .....	92
<b>Tabulka 49.</b> Vícerozměrná logistická regrese výskytu FGP dle druhu léčiva .....	93
<b>Tabulka 50.</b> Četnosti indikace léčby IPP dle typu polypu .....	94
<b>Tabulka 51.</b> Expertní souhrn a praktické rady k posouzení přínosu a rizika dlouhodobé léčby IPP dle Americké Gastroenterologické Asociace.....	105



## 11. Seznam obrázků

<b>Obrázek 1.</b> Vývoj incidence zhoubných novotvarů jícnu v ČR dle základních histologických typů .....	13
<b>Obrázek 2.</b> Zastoupení jednotlivých indikací IPP, srovnání literárních údajů z primární péče a neselektovaných hospitalizovaných osob a odhad na gastroenterologickém pracovišti autora .....	23
<b>Obrázek 3.</b> Distribuovaná léčiva ovlivňující tvorbu žaludeční kyseliny. ČR, 2001–2018 .....	24
<b>Obrázek 4.</b> Incidence střevních infekcí dle hlášení ÚZIS v letech 2002–2013 v ČR.....	27
<b>Obrázek 5.</b> Incidence a mortalita zhoubných novotvarů žaludku v ČR .....	41
<b>Obrázek 6.</b> Výskyt symptomů a hiátové hernie dle podtypu RNJ.....	52
<b>Obrázek 7.</b> T-skóre páteře při první a poslední denzitometrii dle intervalu mezi kontrolami a dobou od zahájení léčby do první denzitometrie.....	61
<b>Obrázek 8.</b> T-skóre kyčle při první a poslední denzitometrii dle intervalu mezi kontrolami a dobou od zahájení léčby do první denzitometrie.....	64
<b>Obrázek 9.</b> Relativní zastoupení indikací dle délky léčby IPP .....	77
<b>Obrázek 10.</b> Relativní zastoupení indikací léčby IPP dle jednotlivých typů polypů .....	94