

Následky hypoacidit navozené inhibitory protonové pumpy – tipy pro praxi

Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors – a Practical Approach

Rychlíčková J.^{1,2}

¹ Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Farmakologický ústav, LF MU Brno

Souhrn

Východiska: Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPIs) jsou velmi častou součástí medikačních režimů nejen onkologických pacientů. Jedná se o léčiva velmi silně tlumící sekreci kyseliny chlorovodíkové, jejich vlivem tedy dochází, především při chronickém podávání, k významné elevaci intragastrického pH. V důsledku tohoto posunu lze očekávat změny v absorpci jak léčiv, tak i vitamínů, minerálů apod. **Cíl:** PPIs jsou asociovány s celou řadou nežádoucích účinků, v běžné klinické praxi se na ně ale často zapomíná. Cílem tohoto sdělení je upozornit na některé z nich, a to z pohledu předpokládaného mechanismu, z pohledu délky terapie potřebné k manifestaci nežádoucího účinku a také z pohledu možností jejich řešení. Konkrétně se zaměříme na hypergastrinemii a rebound hyperaciditu spojenou především s dlouhodobou terapií vysokými dávkami, dále na osteoporózu a na hypomagnezemii, u nichž je jednou z teorií předpoklad změny ionizace a absorpce příslušných iontů. A právě na klinicky významné farmakokinetické interakce na úrovni absorpce zapříčiněné změnou žaludečního pH se zaměříme v druhé části příspěvku. Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) představují léčiva, u nichž je limitujícím krokem jejich absorpce právě rozpustnost, která je závislá na pH. U celé řady TKI je tedy doporučena konkrétní vazba na příjem stravy (nalačno, s jídlem, v odstupu od jídla), aby byly zajištěny optimální podmínky pro vstřebání těchto léčiv s minimálními mezidenními rozdíly. Součástí textu jsou i přehledové tabulky vazby TKI na souběžný příjem stravy, event. v některých případech optimálního režimu podání PPIs.

Klíčová slova

inhibitory protonové pumpy – nežádoucí účinky léčiv – lékové interakce – tyrozinkinázové inhibitory – hypochlorhydrie

Summary

Background: Proton pump inhibitors (PPIs) are often a part of drug regimens for many patients, including cancer patients. These drugs are very effective suppressors of gastric acid secretion; a significant increase in the gastric pH is seen with chronic use. This affects absorption of drugs, vitamins, and minerals. **Purpose:** PPIs are associated with many adverse drug reactions; nevertheless, these adverse effects are often neglected in clinical practice. The main aim of this article is to emphasize some of the adverse effects and theoretical mechanisms underlying these adverse reactions, the expected length of therapy before their clinical manifestation, and potential ways of dealing with these adverse reactions. We will focus on hypergastrinemia and rebound hyperacidity, which occur in patients on long-term therapy with high dose PPIs. Next, we will focus on osteoporosis and hypomagnesemia, adverse effects for which the assumed mechanism is decreased absorption of particular ions from the gastrointestinal tract. Furthermore, clinically significant pharmacokinetic drug interactions at the level of absorption will be analyzed. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are drugs with limited solubility; this solubility is pH-dependent. Some recommendations seek to ensure optimal absorption with minimal inter-day variability. Tables summarizing the optimal relationship between food and TKIs, and (sometimes) the optimal regimen of concomitant PPIs, are included.

Key words

proton pump inhibitors – drug-related side effects and adverse reactions– drug interactions – tyrosine kinase inhibitors – hypochlorhydria

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Ústavní lékárna
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jitka.rychlickova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 24. 8. 2018

Přijato/Accepted: 17. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018409

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPIs) představují nejsilnější supresory sekrece žaludeční kyseliny v běžné klinické praxi. Prvním předpokladem jejich účinnosti je jejich kumulace v sekrečních kanálicích, kde se pH pohybuje kolem 1 a disociační konstanta pKa1 PPIs je mezi 3,8 a 4,5. Druhým předpokladem je pak bioaktivace (druhá protonizace; aktivace tedy není závislá na enzymatické přeměně), aktivní metabolit je schopen kovalentně vázat H⁺/K⁺ ATP-ázu (vodíko-draselnou pumpu) [1,2]. PPIs dokážou významně zvýšit hodnoty intragastrického pH, klinický význam nemá ani tak maximální dosažená hodnota pH, jako spíše doba nad určitým pH. Protonová pumpa je posledním článkem řetězce sekrece kyseliny chlorovodíkové, resp. vodíkových iontů nezávisle na způsobu aktivace [3]. Díky kovalentní vazbě přetrvává efekt PPIs delší dobu, než je jejich plazmatický poločas, uvádí se dokonce 3–4 dny.

Některé nežádoucí účinky (NÚ) PPIs lze odvodit z mechanismu účinku, jiné budou souviset se změnou absorpčních podmínek. Analogicky může docházet ke změnám absorpce konkomitantně podávaných léčiv. Cílem tohoto sdělení je sumarizovat NÚ této lékové skupiny spolu s předpokládanou délkou terapie do možné manifestace konkrétního NÚ a dále nastínit možná řešení těchto NÚ. Zaměříme se také na klinicky významné změny absorpce souběžně podávaných tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) jako další riziko PPIs.

Hypergastrinemie, riziko maligního zvratu, rebound hyperacidita

Hypergastrinemie (plazmatické hladiny nad 100–150 pg/ml) může být důsledkem gastrinomu, obstrukce žaludečního odtoku apod. nebo hypo-/anacidit u pacientů s atrofickou gastritidou, infekcí *Helicobacter pylori*, event. lékově navozené hypo-/anacidit (sekrece gastrinu narůstá fyziologicky při neutrálním pH) [4,5]. Antisekreční terapie navozuje obvykle střední elevace gastrinemie (200–400 pg/ml) s vrcholem v prvních 4 měsících terapie a následnou plató fázi, zatímco při destrukci parietálních

buněk s achlorhydrií jsou hodnoty gastrinemie > 1 000 pg/ml [5]. Gastrin stimuluje sekreci kyseliny dvěma mechanismy: přímým působením na parietální buňky a nepřímou cestou enterochromaffiních (enterochromaffin-cell-like – ECL) buněk a jimi uvolněného histaminu. Zvýšená stimulace parietálních buněk vyústí v hypertrofii a hyperplazii, dilatované žlázy mohou získat cystický charakter, event. až charakter polypu. Ovšem polypy jsou obvykle benigního charakteru, riziko maligního zvrhnutí při dlouhodobém podávání PPI se jeví jako minimální a po ukončení terapie typicky regredují [6]. Stejně jako u parietálních buněk dochází k hyperplazii i u ECL buněk, buněk duodenální sliznice a sliznice tlustého střeva. Prevalence žaludečních karcinoidů jako ECL tumorů asociovaných s PPIs (sekvence hyperplazie – dysplazie – neoplazie) se ale nejeví vyšší oproti éře před PPIs [5,6]. Na druhé straně Jianu et al uvádějí, že při obecně pomalé rychlosti růstu dobře diferencovaných neuroendokrinních tumorů je nutné opravdu dlouhodobé sledování pacientů (50 % průměrné délky života; řád desítek let u člověka) [4].

Jako prevenci NÚ navrhují Graham et al kontrolní stanovení gastrinemie v pravidelných intervalech (např. 5 let) [6]. Význam rutinního monitorování gastrinemie se jeví sporný s ohledem na nejasný klinický i ekonomický benefit při souběžné antisekreční terapii. Při jejím vysazení zase narůstá riziko hyperacidit [5].

Z výše uvedeného logicky vyplývá navýšení sekreční kapacity pro žaludeční kyselinu při déle trvající terapii PPIs. Po dobu trvání terapie PPIs k manifestaci nedojde, ovšem při náhlém ukončení/přerušeni déle trvající terapie (v rámci jednotek týdnů) lze očekávat rebound fenomén v podobě hyperacidit, a to opět v řádu jednotek týdnů s postupně klesající symptomatikou [7,8]. Jako možné terapeutické postupy ke snížení rebound hyperacidit se jeví použití H₂ blokátorů nebo postupné snižování denních dávek PPIs. Výhodou H₂ blokátorů je kratší a méně vyjádřený rebound fenomén (trvání v řádu dní), rizikem je zase neúčinnost v důsledku down-regulace H₂ receptorů při zvýšené stimu-

laci ECL buněk gastrinem. S postupnou detakcí PPIs jsou omezené klinické zkušenosti. V prvním kroku lze redukovat počet denních dávek, dále jednotlivou dávku, ve chvíli, kdy není dostupná nižší jednotlivá dávka, přistoupit k prodloužení intervalu mezi dávkami, a to v intervalech 2–4 týdnů s velkou interindividuální variabilitou [9,10].

Osteoporóza

Ačkoli je negativní vliv PPIs na kostní metabolismus a rizika fraktur do určité míry sporný, především díky velkému bias studií, nelze ho v kontextu cíle tohoto sdělení opomenout. Logickým předpokladem zvýšení frekvence fraktur kyčle, zápěstí a páteře u uživatelů PPIs je změna absorpce vápníku při zvýšení pH v gastrointestinálním traktu (GIT) (kyselé prostředí usnadňuje uvolnění ionizovaného vápníku z omezeně rozpustných kalciových solí) s následným navozením negativní bilance kalcia [11,12]. Byly ale vysloveny i další teorie – hyperparathyreóza následkem hypergastrinemie, přímý efekt na metabolismus kostí jak ovlivněním osteoklastů, tak osteoblastů. Jak už bylo řečeno výše, PPIs se díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem kumulují v oblastech velmi nízkého pH, tedy i ve vezikulech osteoklastů, kde snižují jejich schopnost přestavovat kostní tkáň [11]. Osteoporóza je ale multifaktoriální onemocnění s významným vlivem pohybové aktivity, kouření, komorbidit a souběžné medikace (kortikoidy, diuretika, glitazony, ...).

K manifestaci nedojde v řádu týdnů ani měsíců vzhledem k velmi nízkému fyziologickému obratu a úbytku kostní hmoty. Na rozdíl od hypergastrinemie se zde doba terapie do zvýšení rizika fraktur pohybuje v řádu let. Targownik et al udávají hranici 7 let pro všechny typy fraktur, 5 let konkrétně pro fraktury kyčle [13]. Co se týká substituce kalcia jako nástroje ke snížení rizika fraktur asociovaných s PPIs, chybí přesvědčivá data o účinnosti tohoto postupu. Na druhé straně víme, že substituce kalcia obecně přispívá ke zlepšení kvality kostní hmoty, resp. zpomaluje její odbourávání a snižuje riziko fraktur. I při vědomí možné změny absorpce vlivem lékové interakce se jeví možné benefity

Tab. 1. TKI v současné době obchodované v ČR (k 16. 8. 2018) (seřazeny dle vztahu k jídlu).

TKI	BCS	Vazba na jídlo (dle SPC jednotlivých přípravků)	Management PPI, H2 antg. (dle SPC jednotlivých přípravků)
afatinib	I/III	nalačno (-1 nebo +3)	
cabozantinib	II	nalačno (-1 nebo +2)	při PPI a H2 antg. není indikována úprava dávky cabozantinibu
dabrafenib	II	nalačno (-1 nebo +2)	
erlotinib	II	nalačno (-1 nebo +2)	erlotinib podat 2 hod před H2 antg. nebo erlotinib podat 10 hod po H2 antg. PPI neměly by se užívat
nilotinib	IV	nalačno (-1 nebo +2)	nilotinib podat 2 hod před H2 antg. nebo nilotinib podat 10 hod po H2 antg. v případě potřeby PPI lze současně
pazopanib	II	nalačno (-1 nebo +2)	pazopanib podat 2 hod před H2 antg. nebo pazopanib podat 10 hod po H2 antg. PPI lze současně, podat nalačno večer
trametinib	IV	nalačno (-1 nebo +2)	
sorafenib	II	bez jídla nebo s nízkotučným jídlem nebo nalačno (-1 nebo +2) při tučném jídle	
axitinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
crizotinib	IV	s jídlem nebo bez jídla	při PPI, H2 antg. není indikována změna dávky crizotinibu
dasatinib	II	s jídlem nebo bez jídla	PPI, H2 antg. i antacida je třeba zvážit
gefitinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
ibrutinib	II	bez specifikace vazby na jídlo s jídlem nebo bez jídla	PPI bez vlivu na klinický outcome
lenvatinib	II/IV	s jídlem nebo bez jídla	
osimertinib	III	s jídlem nebo bez jídla	omeprazol souběžně bez jakýchkoli omezení
ponatinib	II	s jídlem nebo bez jídla	
ruxotinib	I	s jídlem nebo bez jídla	
sunitinib	IV	s jídlem nebo bez jídla	
vandetanib	II	s jídlem nebo bez jídla	při omeprazolu nebo ranitidinu není indikována změna dávky vandetanibu
everolimus	II/IV	VŽDY s jídlem nebo VŽDY bez jídla	
lapatinib	-	VŽDY před jídlem (-1) nebo VŽDY po jídle (+1)	nemá být současně podáván s PPI, H2 antg., antacidy
bosutinib	III/IV	s jídlem	při PPI nutná opatrnost
ceritinib	IV	s jídlem	ceritinib podat 2 hod před H2 antg. nebo ceritinib podat 10 hod po H2 antg. při PPI se doporučuje opatrnost
imatinib	II	s jídlem	
nintedanib	II/IV	s jídlem, pokud možno	
regorafenib	II	po lehkém jídle	

TKI – tyrozinkinázy inhibitory, BCS – biofarmaceutický klasifikační systém, SPC – souhrn údajů o přípravku, PPI – inhibitory protonové pumpy, H2 antg. – antagonisté histaminových H2 receptorů, (-1) – 1 hod před jídlem, (+1)/(+2)/(+3) – 1/2/3 hod po jídle

kalciové substituce jako převažující nadriziky v podobě NÚ. U pacientů vyžadujících léčbu PPIs lze také očekávat změny ve skladbě stravy a snížení dietního pří-

jmu kalcia. Právě tyto pacienti více profitují ze suplementace kalcia [14]. Mezi absorpcí jednotlivých solí kalcia nejsou za běžných podmínek klinicky významné

rozdíly, v případě iatrogeně navozené hypo-/achlorhydrie by měl být preferován citrát či citrát-malát [15]. Dalším postupem snižujícím riziko tohoto NÚ

PPIs je přehodnocení indikace u rizikových skupin pacientů, ovšem např. při souběžné terapii kortikoidy je nezbytné pečlivě zhodnocení benefitů oproti rizikům, ač v tomto případě kumulativním.

Hypomagnezemie

Od roku 2006 bylo reportováno několik případů život ohrožujících hypomagnezemií asociovaných s PPIs. Podobně jako u kalcia prvotním předpokladem bylo snížení gastrointestinální absorpce magnezia. Přibližně 90 % perorálně přijatého magnezia je absorbováno pasivně paracelulárním transportem, transcelulární aktivní transport pak zajišťují kationtové kanály přechodného receptorového potenciálu melastatinového typu (transient receptor potential melastatin – TRPM) – především TRPM6 a TRPM7. Variabilita na úrovni TRPM6/7 může být jedním z mechanismů PPIs navozené hypomagnezemie, další teorie pracují se změnou citlivosti kanálů při změně pH. Není jasné, zda se hypomagnezemie potenciálně týká všech uživatelů těchto léčiv, či zda jde o idiosynkrastické reakce [16]. S ohledem na kinetiku magnezia v těle by příčina hypomagnezemie mohla být i v renálních tubulech, to se ale zatím nepotvrdilo [17,18].

V publikovaných kazuistikách souběžná suplementace hořčiku (podávané dávky se pohybovaly v rozmezí 80–480 mg ionizovaného magnezia) neměla příliš významný efekt, po vysazení PPIs došlo k promptní normalizaci magnezemie s možností vysazení substitute [17–19]. Promptní v tomto případě znamená v řádu dní. Pro praxi je důležitá nejen znalost tohoto NÚ pro diferenciální diagnostiku, ale i znalost omezeného významu substitute. Monitoring magnezemie lze provést u rizikových pacientů – souběžná terapie diuretiky, laxativy, inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR), nefrotoxicými léčivy, která narušují tubulární procesy (cisplatin, aminoglykosidy, pentamidin).

Lékové interakce na úrovni absorpce jako následek hypoacidit

Biologická dostupnost orálně podaného léčiva je výsledkem spolupůso-

bení fyziologických (anatomie a fyziologie GIT, tranzitní časy, pH jednotlivých částí GIT, množství žluči, složení bakteriální mikroflóry a funkce transporterů), fyzikálně-chemických (stupeň ionizace, molekulová hmotnost, lipofilita léčiva) a technologických faktorů (typ lékové formy, velikost částic, typ soli, vzájemné uspořádání molekul, komplexace léčiv) [20]. Každopádně to, co významně predikuje biologickou dostupnost léčiva, je rozpustnost (solubilita) a propustnost (permeabilita). Na základě těchto vlastností byl v 90. letech Amidonem et al definován tzv. biofarmaceutický klasifikační systém (Biopharmaceutical Classification System – BCS), který rozděluje léčiva do 4 tříd:

- třída I: vysoká permeabilita, vysoká solubilita;
- třída II: vysoká permeabilita, nízká solubilita;
- třída III: nízká permeabilita, vysoká solubilita;
- třída IV: nízká permeabilita, nízká solubilita [21].

V návaznosti na výše uvedený přehled faktorů ovlivňujících biologickou dostupnost a míru farmakodynamického efektu PPI je tedy zřejmé, že PPI navozené změny pH představují jeden z kritických faktorů ovlivňujících ionizaci léčiva, a následně tedy i míru a rychlost rozpustnosti a schopnost pasivního přechodu přes stěnu GIT. V rámci posuzování lékových interakcí je ale jednou z nejzásadnějších informací o její klinické významnosti, klinická významnost interakce stoupá se zužujícím se terapeutickým oknem souběžně podávaného léčiva. Typickým příkladem mohou být TKI. Zařazení TKI do jednotlivých BCS kategorií uvádí tab. 1. Na první pohled je zřejmé, že většina TKI spadá do II. třídy dle BCS, tedy skupiny s vysokou permeabilitou a nízkou solubilitou. V praxi to tedy znamená, že limitujícím faktorem absorpce je v tomto případě rozpustnost. TKI jsou obvykle slabě alkalické povahy, u celé řady těchto léčiv dochází k významným změnám rozpustnosti v pásmu pH, které jsme schopni ovlivnit PPI. A právě to je podstata lékové interakce PPI a TKI, jinými slovy při souběžném podání PPI, který dokáže vý-

znamně elevovat hodnoty intragastrického pH, a konkrétního TKI, jehož rozpustnost významně klesá se stoupajícím pH, dojde k posunu rovnováhy k neionizované formě, tedy formě se sníženou rozpustností, klesá frakce dostupná pro absorpci v GIT a výsledkem je snížená biologická dostupnost TKI.

Pro kvantitativní odhad je nutná znalost pKa, tedy hodnoty pH, při které je v rovnováze ionizovaná a neionizovaná frakce léčiva. Čím nižší pKa, tím větší negativní vliv PPI na absorpci, resp. při pKa nižší než 4–5 je vliv PPI výraznější, dochází k posunu TKI do neionizované, hůře rozpustné formy a snížení biologické dostupnosti a expozice. Praktickými příklady mohou být crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib a pazopanib [22]. Přestože u těchto léčiv je často zmínka o vlivu pH na jejich rozpustnost, jednotný postup v rámci managementu souběžné antisekreční terapie chybí a zcela jistě bude předmětem následného výzkumu, stejně jako ověření klinického dopadu interakce (vliv na celkové přežití a přežití bez progresu). Důležitým aspektem takové studie bude přesná informace o konkrétním užívání PPI (odlišnosti jednotlivých PPIs v inhibici izoenzymů CYP450, P-glykoproteinu), celkové denní dávce, počtu denních dávek (při vícedenních dávkách či kontinuálním přívodu je kolísání pH minimalizováno, negativní dopad lékové interakce bude tedy výraznější), ale také režimu podávání TKI ve vztahu k PPI (možnost podat současně, tedy v době minimální plazmatické koncentrace PPI s využitím zpožděného nástupu účinku PPI, druhým režimem je podání TKI 2–3 hodiny po PPI, tedy v době maximálního účinku PPI; obě strategie mají své výhody a nevýhody). Přestože hlavním zaměřením textu jsou PPI, do tab. 1 jsme pro úplnost zahrnuli i informaci o H2 antagonistech (ranitidin, famotidin). Díky krátkému biologickému poločasu H2 antagonistů je logické doporučení podávat TKI v době minimálního efektu, tedy před podáním H2 blokátoru a s odstupem několika hod po jeho podání.

V tomto kontextu je jistě zajímavá farmakokinetická studie Leeuwena et al zaměřená na míru antagonizace PPI navozené hypoacidit Coca-Colou Clas-

sic, a to na konkrétním příkladu erlotinibu. Pacienti konzumovali 250 ml Coca-Coly Classic (pH cca 2,5), kontrolní skupina pila vodu. Oproti kontrolní skupině došlo ke statisticky signifikantnímu vzestupu maximální plazmatické koncentrace erlotinibu při souběžném podávání esomeprazolu 40 mg, zatímco u pacientů bez esomeprazolu je rozdíl minimální [23].

Drobná poznámka k managementu lékové interakce u pazopanibu. Jak je uvedeno v tab. 1, měl by být pazopanib užit s PPI ve večerních hodinách. Za jistý nedostatek tohoto užití ale považujeme elevace intragastrického pH v supinační poloze vlivem duodenogastrického refluxu. Díky významné závislosti rozpustnosti pazopanibu na pH může toto být zdrojem suboptimální absorpce a pacient by na tuto skutečnost měl být upozorněn.

Na absorpci TKI nelze nahlížet pouze pohledem vlivu žaludečního pH, významný je v určitých případech i obsah tuku ve stravě (lapatinib, sorafenib) a nelze zapomenout na lékové interakce na úrovni střevního cytochromu CYP-3A4, P-glykoproteinu, zároveň je toto ale nad rámec tohoto textu.

Závěr

PPIs jsou velmi častou součástí medicací pacientů, o to víc pacientů onkologických. Naší snahou bylo upozornit na

klinicky významnou lékovou interakci s vybranými TKI a na některé vybrané NÚ, a to v kontextu lékově navozené hypoacidivity.

Literatura

1. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(6): 528–534.
2. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* 2006; 70(5): 101.
3. Fellenius E, Berglindh T, Sachs G et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺)ATPase. *Nature* 1981; 290(5802): 159–161.
4. Jianu CS, Fossmark R, Viset T et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(7): 644–649. doi: 10.1111/apt.12012.
5. Dacha S, Razvi M, Massaad J et al. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3(3): 201–208. doi: 10.1093/gastro/gov004.
6. Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(6): 543–547.
7. Niklasson A, Lindström L, Simrén M et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(7): 1531–1537. doi: 10.1038/ajg.2010.81.
8. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(1): 80–87. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.058.
9. Pandolfino J. Discontinuation of proton pump inhibitor therapy and the role of esophageal testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9(11): 747–764.
10. MacKenzie C, Nabila AS. Clinical indications for proton pump inhibitors and tapering information when indicated. [online]. Available from: <https://ahpnetwork.com/wp-content/uploads/2016/12/Clinician-PPI-Flyer>. Ahmed_10.16.pdf.
11. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S et al. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280(20): 5052–5064. doi: 10.1111/febs.12478.
12. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6): 448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0.
13. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4): 319–326. doi: 10.1503/cmaj.071330.
14. Lamy O, Burckhardt P. Calcium revisited: part II calcium supplements and their effects. *Bonekey Rep* 2014; 3: 579. doi: 10.1038/bonekey.2014.74.
15. Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res* 2008; 54: 219–346. doi: 10.1016/S1043-4526(07)00006-X.
16. Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a new challenge. *World J Nephrol* 2012; 1(6): 151–154. doi: 10.5527/wjn.v1.i6.151.
17. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I et al. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008; 337: a425. doi: 10.1136/bmj.39505.738981.BE.
18. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1834–1836. doi: 10.1056/NEJMc066308.
19. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – a review. *Neth J Med* 2009; 67(5): 169–172.
20. El-Kattan A, Varma M. Oral absorption, intestinal metabolism and human oral bioavailability. In: Paxton J (ed). *Topics on drug metabolism*. Rijeka: InTech Europe 2012. [online]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/topics-on-drug-metabolism/oral-absorption-intestinal-metabolism-and-human-oral-bioavailability>.
21. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12(3): 413–420.
22. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): e315–e326. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70579-5.
23. van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1309–1314. doi: 10.1200/JCO.2015.65.2560.