

Статья поступила в редакцию 5.02.2025 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2025-1-61-72 EDN: VCYMDS

Информация для цитирования:

Трухан Д.И., Филимонов С.Н. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ // Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 61-72.

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.

Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами, как для краткосрочного, так и для длительного применения. В последние годы был опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между длительным применением ИПП и рядом заболеваний/состояний, а в отечественной литературе – обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при их длительном применении отсутствовали, в связи с чем нами был проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. Проведенный нами поиск выявил не только повышенный риск инфекций и переломов, обусловленных остеопорозом, но и вероятную патологию почек, возможные электролитные нарушения, риск онкологических заболеваний, сердечно-сосудистый риск и ряд редких, но клинически значимых побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

В текущем обзоре мы рассмотрели публикации из информационных баз PubMed и Scopus, посвященные безопасности длительного применения ИПП, за период 16.11.2023 по 31.12.2024. Публикации последнего года подтверждают связь долгосрочной терапии ИПП с повышенным риском инфекций, остеопороза и связанных с ним переломов, электролитных нарушений и патологии почек, заболеваний онкологических и сердечно-сосудистых (ССЗ). Кроме ранее описанных, в публикациях последнего года обсуждается повышенный риск нарушений ритма, аллергии, воспалительных заболеваний кишечника, неалкогольной жировой болезни печени.

Знание (а не отрицание) побочных эффектов ИПП при их длительном применении важно не только для гастроэнтеролога и терапевта, но, с учетом коморбидности/мультиморбидности пациентов, и для врачей других специальностей. ИПП следует применять строго по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями, в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем/мониторингом побочных эффектов, учитывая коморбидность/мультиморбидность пациента.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы; лекарственная безопасность; побочные эффекты; H₂-гистаминоблокаторы

Trukhan D.I., Filimonov S.N.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS WITH LONG-TERM USE. A REVIEW OF RECENT PUBLICATIONS

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the links between long-term use of PPIs and a number of diseases/conditions, and in the domestic literature there were no reviews devoted to the safety of PPIs with their long-term use, in connection with which we conducted a search in the PubMed and Scopus information databases for publications devoted to the safety of PPI use, including sources up to 11/15/2023. Our search revealed not only an increased risk of infections and fractures due to osteoporosis, but also probable kidney pathology, possible electrolyte disturbances, the risk of cancer, cardiovascular risk and a number of rare but clinically significant side effects associated with long-term PPI therapy. In the current review, we examined publications from the PubMed and Scopus databases devoted to the safety of long-term use of PPIs for the period from 16.11.2023 to 31.12.2024. Publications of the last year confirm the association of long-term PPI therapy with an increased risk of infections, osteoporosis and associated fractures, electrolyte disturbances and kidney pathology, cancer, and CVD. In addition to those described earlier, publications of the last year discuss an increased risk of rhythm disturbances, allergies, inflammatory bowel diseases, and non-alcoholic fatty liver disease.

Knowledge (and not denial) of the side effects of PPIs with their long-term use is important not only for a gastroenterologist and therapist, but taking into account the comorbidity / multimorbidity of patients and for doctors of other specialties. PPIs should be used strictly according to indications in accordance with clinical guidelines and for the shortest possible duration and at the minimum effective dose to relieve mild to moderate symptoms. Patients with clear indications (Barrett's esophagus, erosive esophagitis C/D and a number of others in accordance with clinical guidelines) should continue long-term use of PPIs under regular control/monitoring of side effects, taking into account the patient's comorbidity/multimorbidity.

Key words: proton pump inhibitors; drug safety; side effects; H2-histamine blockers

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами, как для краткосрочного, так и для длительного применения [2]. В последние годы был опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между длительным применением ИПП и рядом заболеваний/состояний [3-6], а в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при их длительном применении, отсутствовали, в связи с чем нами был проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. В актуальных на тот момент отечественных клинических рекомендациях [1] указывалось, что «при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует также учитывать возможность развития таких побочных эффектов, как остеопороз, избыточный бактериальный рост, инфекция *Clostridium difficile* и пневмония среди пациентов из групп риска, в первую очередь старше 65 лет» [1] со ссылками на источники 2010-2011 годов.

Проведенный нами поиск выявил не только повышенный риск инфекций [7] и переломов, обусловленных остеопорозом [7, 8], но и вероятную патологию почек [7], возможные электролитные нарушения [9], риск онкологических заболеваний [10], сердечно-сосудистый риск [11] и ряд редких, но клинически значимых побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

В текущем обзоре мы рассмотрели публикации из информационных баз PubMed и Scopus, посвященных безопасности длительного применения ИПП, за период 16.11.2023 г. по 31.12.2024 г.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В общенациональном когортном исследовании населения с использованием базы данных Национального медицинского страхования Тайваня [12] были выявлены госпитализированные пациенты, использующие антисекреторные препараты для профилактики стрессовых язв в период с 2017 по 2018 гг. В группы ИПП и H2-гистаминоблокаторов были включены в общей сложности 63266 и 69269 человек соответственно. Частота инфекции *Clostridium difficile* составила 1,6/10000 и 0,5/10000 человеко-дней в группах ИПП и H2-гистаминоблокаторов соответственно. После корректировки с учетом сопутствующих факторов, риск инфекции в группе ИПП оставался значительно

выше, чем в группе H2-гистаминоблокаторов (коэффициент риска [HR] 2,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,63–3,81). Риск инфекции *C. difficile* был выше у пациентов, использующих антисекреторную терапию в течение > 14 дней, чем у тех, кто использовал их в течение < 7 дней (скорректированный HR 3,66; 95% ДИ 2,34–5,75). Авторы рекомендуют не превышать 14 дней применения любых антисекреторных препаратов во время госпитализации, особенно для пациентов, которые использовали антибиотики высокого риска, были госпитализированы в отделение интенсивной терапии или имеют иммунодефицит.

В крупном популяционном когортном исследовании [13], включавшем 160923 участников на исходном уровне, которые заполнили анкеты по использованию лекарств, включая ИПП или H2-гистаминоблокаторы из базы UK Biobank, использование ИПП было связано с повышенным риском развития гриппа (HR 1,32, 95% ДИ 1,12–1,56) и пневмонии (HR 1,42, 95% ДИ 1,26–1,59). Также были повышены риски тяжелого течения COVID-19 (HR 1,19, 95% ДИ 1,11–1,27) и смертности при COVID-19 (HR 1,37, 95% ДИ 1,29–1,46). По сравнению с принимавшими H2-гистаминоблокаторы, у пациентов, принимавших ИПП, был отмечен более высокий риск гриппа (HR 1,74, 95% ДИ 1,19–2,54).

ОСТЕОПОРОЗ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ

Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ИПП связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья [7, 10].

В немецком популяционном наблюдательном исследовании [14] «случай-контроль» (6076 пациентов с хронической болезнью почек [ХБП] и переломами и 6076 пациентов с ХБП без переломов) использование ИПП было связано с повышенным риском переломов (отношение шансов [OR] 1,68; 95% ДИ 1,55–1,83). Эта связь была отмечена почти для всех типов переломов. Самая сильная связь между использованием ИПП и переломами была обнаружена у пациентов в возрасте до 60 лет, принимавших ИПП более 2 лет (OR 6,85; 95% ДИ 1,85–25,38). Отмена назначения ИПП у пациентов с ХБП без показаний к лечению может быть модифицируемым фактором риска для снижения риска переломов в этой группе высокого риска [14].

Международная группа ученых [19] провела электронный поиск в базах PubMed, Web of Science, Embase и Cochrane Database до 16 сентября 2023 г. В итоговый обзор были включены систематические обзоры и метаанализы рандомизированных контро-

лируемых испытаний (РКИ) и наблюдательных исследований, оценивающих связь между ИПП и результатами костного метаболизма. Извлечение данных, оценка качества и синтез выполнялись в соответствии с рекомендациями Института Джоанны Бриггс и PRISMA. Сила доказательств оценивалась с использованием критериев GRADE. Из 299 записей 27 исследований соответствовали критериям включения. Доказательства указали на статистически значимое повышение риска переломов, в частности переломов бедра, позвоночника и запястья, у принимавших ИПП. Использование ИПП было связано с изменениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в различных костях. Кроме того, была выявлена вызванная ИПП гипомагниемия, которая может влиять на здоровье костей. В стоматологической практике авторами отмечено повышение риска неудач денальных имплантатов у пользователей ИПП [15].

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

В ряде исследований была обнаружена связь между ИПП и возникновением заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит (ОИН), острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП), терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН), нефролитиаз [7, 9].

В общенациональном южнокорейском ретроспективном когортном исследовании [16] рассматривался риск неблагоприятных исходов у пациентов с фоновым хроническим заболеванием почек при непоказанном начале терапии ИПП. В исследование были включены 1038 пациентов, принимавших ИПП, и 3090 пациентов, принимавших H₂-гистаминоблокаторы, без обособленных показаний к лечению. Анализ регрессии Кокса, взвешенный по IRTW, показал, что начало приема ИПП было более значимо связано с более высоким риском ТПН по сравнению с началом приема H₂-гистаминоблокаторов (скорректированный HR 1,72; 95% ДИ 1,19–2,48). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что связь между использованием ИПП и прогрессированием до ТПН оставалась значимой в группах без сахарного диабета (скорректированный HR 1,72; 95% ДИ 1,19–2,48) и с низкой (< 60 мл/мин/1,73 м²) расчетной скоростью клубочковой фильтрации (HR 1,63; 95% ДИ 1,09–2,43). Начало приема ИПП не может быть рекомендовано пациентам с ХБП без определенных показаний, поскольку их применение было связано с более высоким риском развития ТПН.

Китайские ученые [17] провели поперечный анализ с использованием данных NHANES с 2007 по 2018 гг. (всего 29910 участников, принимавших ИПП). Множественный регрессионный анализ показал, что в группе, принимавшей ИПП, риск нефролитиаза был значительно выше, чем в группе, не принимавшей ИПП (OR 1,24, 95% ДИ 1,10–1,39, P < 0,001). Стратифицированный анализ показал, что существуют значительные статистические разли-

чия между использованием ИПП и камнями в почках среди женщин (OR 1,36, 95% ДИ 1,15–1,62, P < 0,001), не испаноязычных белых американцев (OR 1,27, 95% ДИ 1,09–1,48, P = 0,002).

В исследовании китайских нефрологов [18] предоперационное использование ИПП было связано с повышенным риском ОПН у пациентов, перенесших серьезную операцию. В исследование были включены в общей сложности 21533 пациента (средний возраст 57,8 лет; 51,2% мужчин), из которых 944 (4,4%) были назначены ИПП в течение 7 дней до крупной операции (принимавшие ИПП). В целом, у 72 принимавших ИПП (7,6%) и 356 не принимавших (1,7%) развилось послеоперационное ОПН. После корректировки предоперационное использование ИПП было связано с повышенным риском послеоперационной ОПН (скорректированное OR 1,47; 95% ДИ 1,04–2,07) и внутрибольничной ОПН (скорректированное OR 1,41; 95% ДИ 1,03–1,94). Более того, анализы подгрупп показали, что риск ИПП при послеоперационной ОПН усиливался при сопутствующем применении нестероидных противовоспалительных препаратов или диуретиков.

В южнокорейском общенациональном исследовании [19] длительное применение ИПП было связано с быстрым прогрессированием до ТПН. В исследование были включены пациенты с ХБП 3 или 4 стадии (34656), принимавшие ИПП или H₂-гистаминоблокаторы в течение более 90 дней в период с 2012 по 2021 год. Прогрессирование до ТПН было отмечено у пациентов с ХБП 3 или 4 стадии на фоне приема ИПП на 14% выше, чем при приеме H₂-гистаминоблокаторов (коэффициент заболеваемости [IRR] 1,14, 95% ДИ 1,07–1,12).

В индийском систематическом обзоре [20] из статей PubMed, PubMed Central (PMC) и Google Scholar за 10 лет (с 2013 по 2023 гг.) подчеркивается необходимость тщательной оценки преимуществ и рисков, связанных с использованием ИПП, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями почек, с целью информирования о принятии клинических решений и улучшения ухода за пациентами.

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Длительное применение ИПП было связано с развитием дефицита микроэлементов: магния, натрия, кальция, калия, железа. Наличие связи подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП [9, 10].

В обзоре польских эндокринологов [21] отмечается, что длительный прием ИПП может привести к глубоким нарушениям электролитного баланса, а именно гипомагниемии, а также, вторично к очень низким уровням магния, гипокальциемии и гипокалиемии. Авторы рассматривают механизмы, способствующие электролитному дисбалансу после приема ИПП путем изменения pH в просвете кишечника, что препятствует активному клеточному транспорту магния, регулируемому транзитными рецепторами

ми катионными каналами меластатина TRPM6 и TRPM7. Сопутствующая гипомагниемия вызывает разблокировку почечного наружного мозгового калиевого канала (ROMK), что приводит к увеличению потери калия в восходящем колоне петли Генле. Гипокалиемия, вызванная гипомагниемией, устойчива к добавлению калия, поскольку потеря этого элемента в моче увеличивается с поступлением калия. Кроме того, в рецепторе, чувствительном к кальцию (CASR), диссоциация магния из альфа-субъединицы G-белка, вызванная гипомагниемией, увеличивает его активность, что приводит к ингибированию секреции паратиреоидного гормона и гипокальциемии, устойчивой к добавкам кальция.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Длительное применение ИППП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак печени [10]. Риск развития рака желудка не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [5, 6]. В отношении других онкологических заболеваний и электролитных нарушений еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, отрицающие наличие их связи с применением ИППП.

В шведском ретроспективном когортном исследовании [22] оценивали риск колоректальной аденокарциномы (CRA), связанный с длительным использованием ИППП в большой общенациональной когорте (754118 лиц, принимавших поддерживающую терапию ИППП более 180 дней, с максимальным периодом наблюдения 7,5 лет). Лица, принимавшие ИППП, продемонстрировали коэффициент заболеваемости (IRR) CRA по сравнению с общей популяцией (IRR 1,10, 95% ДИ 1,06–1,13), как для мужчин, так и для женщин. Риск был значительно выше, чем у населения в целом, у лиц в возрасте 18–39 лет (IRR 2,79, 95% ДИ 1,62–4,47) и 40–49 лет (IRR 2,02, 95% ДИ 1,65–2,45).

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

При длительном приеме ИППП повышается риск инфаркта, инсульта и других серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

Повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанный с ИППП, может быть связан с рядом механизмов, включая повышение уровня асимметричного диметиларгинина в плазме (АДМА), вызывающего ингибирование выработки оксида азота в сосудах за счет ингибирования фермента синтазы оксида азота, эндотелиальную дисфункцию, гипомагниемия и гипокальциемия, снижение уровней витамина С и витамина В12 [23, 24].

В ретроспективном когортном исследовании с использованием электронных медицинских карт в Таиланде [25] изучался риск заболеваний системы кровообращения, связанных с приемом ИППП. В исследовательскую когорту были включены в общей

сложности 3928 новых пациентов, принимавших ИППП, и 3928 новых пациентов, принимавших H2-гистаминоблокаторы. Авторами установлена связь приема ИППП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ишемическими событиями и заболеваниями периферических сосудов (ЗПС) по сравнению с приемом H2-гистаминоблокаторов. Отношения рисков (HR) составили для ССЗ (HR 1,76; 95% ДИ 1,40–2,20), для ишемических инсультов (HR 3,53; 95% ДИ 2,21–5,64) и для ЗПС (HR 17,07; 95% ДИ 13,82–76,25). Связь между ИППП и каждым результатом была значимой с коэффициентом постоянного приема лекарств более 50%. Кроме того, связь между ИППП и заболеваниями системы кровообращения была устойчивой к неизмеренным факторам (например, курению и алкоголю).

В китайско-американское проспективное когортное исследование [26], изучавшее связь между регулярным применением ИППП и сердечно-сосудистыми исходами были включены 459207 участников (средний возраст 56,2 лет) из исследования UK Biobank без распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которые были зарегистрированы в период с 2006 по 2010 гг. и находились под наблюдением до 2018 года. За период наблюдения ученые зарегистрировали 26346 случаев ССЗ (включая 13749 случаев ишемической болезни сердца (ИБС), 4144 случая инсульта, 5812 случаев фибрилляции предсердий, 1159 случаев сердечной недостаточности и 4206 случаев венозной тромбоэмболии). Полностью скорректированные HR и 95% ДИ, связанные с применением ИППП по сравнению с лицами, не использующими их, составили 1,44 (95% ДИ 1,39–1,50) для случаев ССЗ, 1,65 (95% ДИ 1,57–1,74) для ИБС, 1,21 (95% ДИ 1,09–1,33) для инсульта, 1,17 (95% ДИ 1,08–1,28) для фибрилляции предсердий, 1,61 (95% ДИ 1,37–1,89) для сердечной недостаточности и 1,36 (95% ДИ 1,24–1,50) для венозной тромбоэмболии. Исследователи отмечают, что регулярное использование ИППП было связано с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов, и необходимо проявлять осторожность при назначении ИППП.

В итальянское популяционное когортное исследование [27], в котором изучался риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пожилых людей с сахарным диабетом (СД) у пациентов, принимавших ИППП, были включены 284068 пациентов (49,4% – принимавшие ИППП, 50,6% – не принимавшие ИППП). Исследователи проанализировали риск инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и общей смертности у лиц с СД (≥ 65 лет), подвергшихся воздействию ИППП в 2015 году и наблюдавшихся до 2021 года. В течение медианного периода наблюдения в 6,7 лет использование ИППП было связано с более высоким риском ишемического инсульта (HR 1,14, 95% ДИ 1,08–1,20), инфаркта миокарда (HR 1,36, 95% ДИ 1,31–1,41) и общей смертности (HR 1,24, 95% ДИ 1,22–1,26). Эти риски были выше у принимавших ИППП, независимо от конкретного препарата из группы ИППП.

НАРУШЕНИЯ РИТМА

Китайские кардиологи провели исследование [28] для определения связи между лечением ИПП и удлинением интервала QT у пациентов в критическом состоянии. В исследование были включены 24512 пациентов отделения интенсивной терапии. Из них, 11327 пациентов лечились ИПП (1), 4181 – H₂-гистаминоблокаторами (2) и 6351 – без кислотосупрессивной терапии (3), частота удлинения интервала QT в группах составила 8,5%, 3,3% и 3,4% соответственно. После корректировки по демографическим данным, электролитам, сопутствующим заболеваниям и лекарствам применение ИПП было связано с более высоким риском удлинения интервала QT по сравнению с H₂-гистаминоблокаторами (OR 1,66, 95% ДИ 1,36–2,03) и без кислотосупрессивной терапии (OR 1,54, 95% ДИ 1,31–1,82), в то время как не было значительной разницы между группами H₂-гистаминоблокаторов и без кислотосупрессивной терапии (OR 0,93, 95% ДИ 0,73–1,17). Два препарата, пантопризол (OR 2,14, 95% ДИ 1,52–3,03) и лансопризол (OR 1,80, 95% ДИ: 1,18–2,76), показали более высокий риск удлинения интервала QT, чем омепразол. Сопутствующие препараты вызывали более высокий риск удлинения интервала QT при использовании в сочетании с ИПП, целесообразно избегать сочетания ИПП и других препаратов, удлиняющих интервал QT.

В датско-нидерландском исследовании [29] «случай-контроль» установлено, что использование ИПП связано с повышенным риском внезапной остановки сердца (ВОС) вне больницы. Авторы выявили 46578 случаев ВОС и 232890 контрольных лиц (средний возраст 71 год, 68,8% мужчин). ИПП использовали 8769 пациентов с ВОС и 21898 пациентов без ВОС в контрольной группе, и текущее использование ИПП было связано с повышением вероятности ВОС по сравнению с лицами, не использующими их (OR 1,32; 95% ДИ 1,28–1,37)], тогда как применение в прошлом не приводило к повышению вероятности ВОС (OR 1,01; 95% ДИ 0,98–1,04). Повышение вероятности ВОС наблюдалось у представителей обоих полов. Наконец, OR оставались повышенными, когда авторы повторяли анализы у лиц без зарегистрированной ИБС (OR 1,36; 95% ДИ 1,31–1,41)], без сердечной недостаточности (OR 1,33; 95% ДИ 1,29–1,38)] или без каких-либо сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний (OR 1,84; 95% ДИ 1,70–2,00). Учитывая широкое использование ИПП, результаты этого исследования, по мнению авторов, вызывают опасения и необходимость повышения осведомленности для баланса пользы и риска лечения.

Японские фармакологи [30], на основе анализа данных административных претензий (JMDC) за период с апреля 2014 года по август 2022 года отметили, что риск желудочковой аритмии и остановки сердца был значительно выше при одновременном применении цефтриаксона и перорального лансопризола (HR 2,92, 95% ДИ 1,99–4,29, P < 0,01)

или внутривенного лансопризола (HR 4,57, 95% ДИ 1,24–16,80, P = 0,02), чем при одновременном применении сульбактама/ампициллина и перорального или внутривенного лансопризола.

РАБДОМИОЛИЗ

Китайские ученые на основе базы данных FAERS (Adverse Event Reporting System) FDA изучали связь между ИПП и развитием рабдомиолиза [31]. Подозреваемые случаи рабдомиолиза, связанные с ИПП, были выявлены с помощью интеллектуального анализа данных с отношением шансов отчетности (ROR), пропорциональным отношением отчетности (PRR), информационным компонентом (IC) и эмпирическим байесовским геометрическим средним (EBGM). Авторы нашли 3311 сообщений, связанных с рабдомиолизом, вызванным ИПП. Полные демографические данные пациентов содержали 1899 случаев. Средний возраст составил 65 ± 18 лет, и 57% были мужчинами. Омепразол и пантопризол имели одинаковый самый большой процент сообщений. Лансопризол имел самый высокий индекс ROR 12,67, за ним следовали эзомепразол (11,18), омепразол (10,27), рабепразол (10,06) и пантопризол (9,24). PRR, IC и EBGM показали схожие закономерности. Лансопризол продемонстрировал самую сильную корреляцию с рабдомиолизом. В случаях рабдомиолиза ИПП были в основном «сопутствующими» (> 60%), и только несколько случаев были «первичными подозреваемыми» (< 15%). Рабепразол продемонстрировал самый низкий уровень смертности, а лансопризол – самый высокий.

Японские ученые использовали базу данных японского отчета о нежелательных лекарственных явлениях (JADER), охватывающие период с апреля 2004 года по март 2022 года [32]. Связь между ИПП и рабдомиолизом оценивалась с использованием отношения шансов отчетности (ROR), скорректированного по полу и возрасту. Рабдомиолиз был связан с использованием эзомепразола, омепразола и рабепразола, даже при отсутствии сопутствующего использования статинов или фибратов. Медианное время до начала рабдомиолиза варьировалось среди ИПП от 6,5 до 127 дней.

В предшествующих обзорах [11] мы отметили, что рабдомиолиз как побочный эффект ИПП был отмечен при применении омепразола, эзомепразола, пантопризола, рабепразола, лансопризола. Однако, в описании активных веществ основных представителей класса ИПП в «справочнике Видаль» рабдомиолиз не указан среди побочных эффектов, и в разделе «лекарственное взаимодействие» взаимодействие ИПП со статинами не рассматривается [11].

В обзоре американских кардиологов [33] отмечается, что длительное применение ИПП может увеличить риск сердечных заболеваний. Необходимо тщательно взвешивать преимущества ИПП с потенциальными рисками для каждого пациента. Для людей с высоким риском ССЗ лучше могут быть альтернативные методы лечения.

Продолжает эту тему другой обзор американских кардиологов [34], в котором отмечается, что ИПП изначально считались лучшими, чем H₂-гистаминоблокаторы, для профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с ССЗ, получающих двойную антиагрегантную терапию (ДАРТ), однако имеются данные, позволяющие предположить, что лекарственные взаимодействия между клопидогрелем и ИПП могут приводить к худшим сердечно-сосудистым исходам. Исследования, демонстрирующие превосходство ИПП в условиях ДАРТ, ограничены из-за небольших размеров выборки и высокого уровня предвзятости. На сегодняшний день возобновился интерес к H₂-гистаминоблокаторам для пациентов, находящихся на ДАРТ, при этом некоторые данные демонстрируют аналогичные или улучшенные клинические результаты по сравнению с терапией ИПП. Кроме того, исследования обнаружили возможную роль H₂-гистаминоблокаторов в лечении заболеваемости, симптомов и смертности от сердечной недостаточности (СН). Недавние клинические и доклинические исследования подтверждают не меньшую эффективность H₂-гистаминоблокаторов для основных исходов и даже полезность при СН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что H₂-гистаминоблокаторы могут потребовать пересмотра в качестве терапии, подавляющей кислотность, по сравнению с ИПП для пациентов, принимающих ДАРТ или страдающих СН.

ДЕМЕНЦИЯ

Сведения о риске развития деменции при длительном приеме ИПП неоднозначны. Несколько доклинических отчетов показывают, что ИПП могут повышать уровни бета-амилоидного пептида (Аβ), взаимодействовать с тау-белком и влиять на микроокружение нейронов посредством нескольких механизмов [35]. Индийские ученые считают, что ИПП также могут изменять pH клеток мозга, что может приводить к накоплению Аβ и развитию болезни Альцгеймера [40]. В своем обзоре они отмечают, что в ряде наблюдательных исследований снижение когнитивных функций и деменция у пожилых людей были связаны с применением ИПП [36].

В датском общенациональном популяционном исследовании (1983785 человек в возрасте от 60 до 75 лет в период с 2000 по 2018 гг.) в ходе наблюдения было зарегистрировано 99384 случаев деменции по любой причине [37]. Коэффициент заболеваемости (IRR) деменции при постоянном использовании ИПП по сравнению с теми, кто никогда не использовал ИПП, составил 1,36 (95% ДИ 1,29–1,43) для возраста от 60 до 69 лет на момент постановки диагноза, 1,12 (95% ДИ 1,09–1,15) для возраста от 70 до 79 лет, 1,06 (95% ДИ 1,03–1,09) для возраста от 80 до 89 лет и 1,03 (95% ДИ 0,91–1,17) для возраста 90+ лет. Более длительная терапия ИПП увеличивала коэффициент заболеваемости. Для пациентов моложе 90 лет наблюдалось повышение частоты деменции независимо от начала

лечения вплоть до > 15 лет до постановки диагноза [37].

В южнокорейском общенациональном исследовании [38] «случай-контроль» 31326 пациентов с впервые диагностированной болезнью Паркинсона (БП) были сопоставлены по возрасту, полу, индексу массы тела, диабету и гипертонии с 125304 контрольными лицами в соотношении 1 : 4. Прием ИПП был связан с повышенным риском БП, когда применялся 1-летний период задержки между воздействием ИПП и развитием БП (скорректированное OR 1,10; 95% ДИ 1,07–1,13). Была отмечена значимая положительная зависимость «доза-реакция» между кумулятивными суточными дозами ИПП и развитием БП (P < 0,001). Аналогичные результаты были получены для 2- или 3-летних периодов задержки. Связь не менялась в зависимости от пола. Авторы отметили, что ряд факторов (пожилой возраст, более высокий балл индекса коморбидности Чарлсона, отсутствие употребления алкоголя и некурящий статус) повышают риск развития БП при использовании ИПП [38].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Ранее мы отметили, что опубликованные в текущем десятилетии несколько исследований предполагают наличие связи приема ИПП с развитием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких. В практических рекомендациях ЕААСI European Academy of Allergy and Clinical Immunology) отмечено [39], что прием ИПП связан с пищевой и экологической аллергией, а также немедленными и замедленными реакциями гиперчувствительности (РГЧ). Хотя последние относятся к редким (около 1-3%), но, ввиду высокого уровня назначения и приема ИПП, связаны со значительным риском.

Китайские ученые проанализировали данные лиц в возрасте ≥ 20 лет, которые имели информацию об использовании ИПП и анкеты по аллергии и астме в Национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES) 2005-2006 [40]. Авторами установлено, что у женщин, не принимавших глюкокортикостероиды, прием ИПП был значимо связан с повышенными шансами аллергии (скорректированное OR 1,69, 95% ДИ 1,002–2,86), среди которых использование эзомепразола было значимо связано с повышенными шансами аллергии (OR 2,68, 95% ДИ 1,30–5,54), а лансопризола – с повышенными шансами астмы (OR 3,44, 95% ДИ 1,50–7,87) по сравнению с отсутствием приема ИПП [40].

В общенациональном когортном исследовании с использованием базы данных National Sample Cohort [41] у пациентов, принимающих ИПП, был продемонстрирован более высокий уровень заболеваемости бронхиальной астмой (7,94 событий на 1000 человеко-лет) по сравнению с приемом H₂-гистаминоблокаторов (3,70 событий на 1000 человеко-лет) со скорректированным отношением рисков 2,15 (95% ДИ 2,08-2,21).

ПАТОЛОГИЯ КИШЕЧНИКА

В норвежском систематическом обзоре [42] экспериментальных исследований, изучавших влияние ИПП на желудочно-кишечную микробиоту с помощью секвенирования следующего поколения, установлено, что использование ИПП вызывало увеличение пародонтальных бактерий [43] как в верхнем, так и в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта. Наиболее последовательные таксономические изменения заключались в увеличении флоры полости рта по оси Streptococcaceae и Streptococcus на уровне рода и различных видов Streptococcus, а также Veillonellaceae, Veillonella и Haemophilus [42].

В китайском рандомизированном контролируемом исследовании [44] отмечено, что прием ИПП по сравнению с H₂-гистаминоблокаторами вызывает более сильную транслокацию микробов из полости рта в кишечник и изменения микробиома кишечника. Авторами отмечено значительное увеличение как количества, так и общей численности микробов полости рта, присутствующих в кишечнике, включая идентификацию известных видов, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), таких как Fusobacterium nucleatum и Streptococcus anginosus, что является объяснением повышенного риска развития ряда заболеваний, связанных с длительным применением ИПП. Недавние исследования предположили потенциальную связь между использованием определенных лекарств, таких как ИПП, и возникновением и прогрессированием ВЗК [45].

В американском исследовании [46] были обследованы 46234 пациента с ВЗК (6488, принимавших ИПП и 39746 пациентов, не принимавших ИПП). Многофакторный анализ показал, что прием ИПП был связан с дебютом ВЗК (OR 1,11, 95% ДИ 1,04–1,18), а также с госпитализациями, связанными с ВЗК (OR 1,95, 95% ДИ 1,74–2,19) и хирургическими вмешательствами при ВЗК (OR 1,46, 95% ДИ 1,26–1,71). Была также выявлена зависимость «доза-реакция» [50] между количеством назначений ИПП и необходимостью использования нового биологического препарата ($P < 0,001$) и госпитализаций, связанных с ВЗК ($P < 0,001$).

В норвежском когортном исследовании (10149 пациентов) изучали влияние ИПП на течение язвенного колита [47]. Прием ИПП независимо увеличивал риск начала расширенной терапии (HR 1,54, 95% ДИ 1,36–1,73, $P < 0,005$), начала применения системных ГКС (HR 1,20, 95% ДИ 1,07–1,34, $P < 0,005$), начала любого дополнительного противовоспалительного лечения (HR 1,18, 95% ДИ 1,05–1,32, $P < 0,01$) и проведения колэктомии (HR 1,52, 95% ДИ 1,17–1,98, $P < 0,005$).

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (НАЖБП)

В поперечном исследовании (данные из американского национального обследования здоровья и питания за 2017-2018 годы) связь между использованием ИПП и рисками НАЖБП анализировалась

с помощью взвешенной многомерной логистической регрессии [48]. Среди 4238 участников, включенных в это исследование, у 2167 был диагностирован НАЖБП. В многомерной логистической регрессионной модели использование ИПП было связано с повышенным риском НАЖБП (OR 1,318, 95% ДИ 1,044-1,663; $P = 0,020$). Эта связь была незначимой у участников, принимавших ИПП в течение менее 5 лет (OR 0,846, 95% ДИ 0,579-1,238; $P = 0,390$), и значимой у участников, принимавших ИПП более 5 лет (OR 2,016, 95% ДИ 1,366-2,975; $P = 0,031$). Дальнейший анализ показал, что применение ИПП было положительно связано с риском тяжелого стеатоза печени (OR 1,451, 95% ДИ 1,034–2,036; $P = 0,031$), но не с легким или умеренным стеатозом (OR 1,242, 95% ДИ 0,886–1,741; $P = 0,208$). Авторы считают, что следует повысить осведомленность о потенциальных рисках развития НАЖБП при назначении ИПП.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД)

В ряде исследований текущего десятилетия установлена связь между приемом ИПП и СД 2 типа [11]. В индийском систематическом обзоре 12 исследований (8 когортных, 1 РКИ и 3 исследования «случай-контроль») с общим населением 1264816 человек, а медианный возраст варьировался от ≥ 18 лет до ≤ 75 лет [49], объединенные наблюдения относительного риска (RR) модели метаанализа случайных эффектов показали, что хроническое воздействие использования ИПП имеет значительную связь с риском заболеваемости СД 2 типа (RR, 2,44; 95% ДИ 1,31-4,54; I² = 99%, $P < 0,00001$). Результаты систематического обзора трех исследований «случай-контроль» также подтвердили связь дозозависимого и хронического применения ИПП с заболеваемостью СД 2 типа. Авторы рекомендуют максимально короткий срок применения ИПП и не назначать ИПП лицам с высоким риском предиабета и лицам без убедительных показаний к применению ИПП. Авторы предполагают, что дисбактериоз кишечника, гипергастринемия, гипомагниемия, снижение секреции поджелудочной железы и уровня IGF-1, а также активация PXR, связанная с хроническим подавлением кислотности у лиц, длительно принимающих ИПП, могут объяснить связь между приемом ИПП и аномальным метаболизмом глюкозы с последующей заболеваемостью СД 2 типа.

DRESS СИНДРОМ

Ирландские дерматологи привели описание клинического случая развития тяжелой формы DRESS-синдрома с миокардитом после начала приема комбинированного препарата напроксен/эзомерпазол [50].

Целью китайского исследования было выявление связей между ИПП и DRESS синдромом с использованием базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях (FAERS) Управления по контролю за продуктами и лекарствами США с первого квартала 2004 года по третий квартал 2023 года

[51]. Было получено 495 сообщений о DRESS синдроме, связанном с приемом ИПП, включая пантопразол (174 сообщения, 35,2%), омепразол (103 сообщения, 20,8%), лансопразол (103 сообщения, 20,8%), эзомепразол (101 сообщение, 20,4%), рабепразол (8 сообщений, 1,6%) и декслансопразол (6 сообщений, 1,2%). Результаты показали значительную связь трех ИПП (пантопразол, омепразол и лансопразол) с развитием DRESS синдрома. Анализ чувствительности [55] показал, что только пантопразол оставался значимо связанным с развитием DRESS-синдрома после отмены 10 сопутствующих препаратов (отношение шансов сообщений [ROR] 3,00, пропорциональное отношение сообщений [PRR] 2,99 и информационный компонент [IC]: 1,57).

Пакистанские гастроэнтерологи [52] предупреждают, что длительное применение ИПП может привести к повышению уровня пролактина в сыворотке крови. Пациенты с продолжительностью лечения 11-20 месяцев ($P = 0,006$) и > 40 месяцев ($P = 0,001$) имели высокий риск развития гиперпролактинемии.

Китайские урологи в поперечном исследовании (24458 пациентов из базы данных NHANES за период 2007-2018 гг.) отметили [53], что у лиц, принимавших ИПП, наблюдались более высокие показатели ноктурии, недержания мочи и гиперактивности мочевого пузыря по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП. После полной коррективы у лиц, принимавших ИПП, риск развития гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) был значительно выше (OR 1,36, 95%ДИ 1,17–1,60). Кроме того, с каждым годом непрерывного использования ИПП частота симптомов ГАМП увеличивалась на 3% ($P = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Публикации последнего года подтверждают связь долгосрочной терапии ИПП с повышенным риском инфекций, остеопороза и связанных с ним переломов, электролитных нарушений и патологии почек, онкологических заболеваний, ССЗ. Кроме ранее описанных, в публикациях последнего года обсуждается повышенный риск нарушений ритма [28-30], аллергии [39, 40], ВЗК [45-47] и НАЖБП [48].

Вспомним ставшую крылатой фразу советского ученого-терапевта, основоположника клинической фармакологии в России, академика АМН СССР Вотчала Бориса Евгеньевича: «Каждый не показанный препарат противопоказан». Анализ назначений ИПП в Европе [53] и США [54] показал, что примерно половина рецептов на ИПП оказались с несоответствующими показаниями. Основными причинами излишнего применения ИПП являются профилактика гастродуоденальных язв у пациентов без факторов риска, профилактика стрессовых язв у пациентов, не госпитализированных в отделения интенсивной терапии, сопровождение монотерапии глюкокортикостероидами и антитромбоцитарная/антикоагулянтная терапия у пациентов без риска повреждения желудка, излишнее лечение функцио-

нальной диспепсии [55]. В ряде обзоров последних лет [56-58] отмечено, что в амбулаторной практике и в условиях стационара преобладает значительное чрезмерное и неправильное использование ИПП. Наиболее значимыми последствиями избыточного назначения ИПП являются: (1) риск побочных эффектов в результате длительного применения ИПП и (2) увеличение медицинских расходов [58].

В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 недель может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами ГЭРБ и более 4 недели у пациентов с функциональной диспепсией или язвенной болезнью [59]. При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проводить мониторинг, направленный на выявление возможных побочных эффектов с учетом коморбидного фона пациента.

В кардиологической практике отношение к использованию ИПП для защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предупреждения ЖКК при долгосрочной антиромботической терапии неоднозначно [60, 61]. Отечественные эксперты рекомендуют применение гастропротекторов с отличным от ИПП механизмом действия, например, ребагита (ребамипида) [62, 63].

Итальянские фармакологи в систематическом обзоре [64] отмечают, что, с учетом распространенности неадекватного назначения ИПП, крайне важно повышать осведомленность как врачей, так и пациентов о важности процесса отмены назначения, который должен быть адаптирован к конкретным потребностям каждого пациента с учетом анамнеза болезни, текущего состояния здоровья и личных предпочтений.

По мнению канадских фармакологов [65], чрезмерное использование ИПП часто является результатом неспособности переоценить необходимость продолжения терапии. Авторы выявили более 217 систематических обзоров, опубликованных за последние 8 лет, свидетельствующих о конкретном вреде, связанном с длительным ежедневным использованием ИПП. К таким вредным факторам относятся повышенный риск смерти, сердечно-сосудистые заболевания, острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, деменция, переломы, гипомагнемия, дефицит железа, дефицит витамина B12, кишечные инфекции (включая *C. difficile*), пневмония и онкологические заболевания (рак желудка, карциномы и рак толстой кишки), а также лекарственные взаимодействия. Нежелательные явления при использовании ИПП распространены среди пожилых людей.

Международная группа ученых [66], проанализировав более 2 миллионов участников из пяти перспективных когорт из США, Великобритании и Китая, обнаружили, что использование ИПП коррелировало с повышенным риском 15 ведущих мировых заболеваний, таких как ИБС, СД, ХБП и ре-

спираторные инфекции. Эти ассоциации показали зависимость «доза-реакция» и последовательность для различных типов ИПП. Абсолютные риски, связанные с приемом ИПП, увеличивались с исходными рисками, причем примерно 82% случаев наблюдались у тех, кто находился в верхних 40% от исходного прогнозируемого риска, и только 11,5% случаев наблюдались у лиц с нижними 50% от исходного риска. Авторы отметили, что персонализированное использование ИПП посредством стратификации конкретного риска в конкретной клинической ситуации может влиять на принятие решений для пациентов, врачей и общественности.

В предыдущих обзорах и в сравнительных исследованиях, рассмотренных в данном обзоре, отмечается, что риск тех же побочных эффектов при использовании H₂-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [12, 13, 16, 19, 34, 41, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание (а не отрицание) побочных эффектов ИПП при их длительном применении важно не только для гастроэнтеролога и терапевта, но, с учетом коморбидности/мультиморбидности пациентов, и для врачей других специальностей. ИПП следует применять строго по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями, в течение как можно короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивным эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем/мониторингом побочных эффектов, учитывая коморбидность/мультиморбидность пациента.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(4): 70-97. Russian (Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Стороднова О.А., Зайратьянц О.В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 4. С. 70-97.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019; 9: 1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54(2): 129-143. doi: 10.1111/apt.16407
- Chinzo D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arg Gastroenterol*. 2022; 59(2): 219-225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
- Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm*. 2023; 80(8): 487-494. doi: 10.1093/ajhp/zxad009
- Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023; 59(2): 115-127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115
- Trukhan DI. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 48–56. Russian (Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты //Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5, № 1. С. 48-56.) doi: 10.47407/kr2023.5.1.00360
- Trukhan DI, Tarasova LV, Stepashina TE. The Focus on Increased Risk of Fractures in their Prolonged Use. *Acta medica Eurasica*. 2024;1: 93–100. Russian (Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Степашина Т.Е. Ингибиторы протонной помпы: в фокусе повышенный риск переломов при длительном применении //Acta medica Eurasica. 2024. № 1. С. 93-100.) doi: 10.47026/2413-4864-2024-1-93-1
- Trukhan DI, Viktorova IA. Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system. *Medical alphabet*. 2024; (5): 36-42. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система //Медицинский алфавит. 2024. № 5. С. 36-42.) doi: 10.33667/2078-5631-2024-5-36-42
- Trukhan DI. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5(2): 106-112 Russian (Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты //Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5, № 2. С. 106-112.) doi: 10.47407/kr2023.5.2.00397
- Trukhan DI, Filimonov SN. Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors: myth or reality: A review. *Consilium Medicum*. 2024; 26(1): 37-42. Russian (Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Кардиоваскулярный риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы: миф или реальность. Consilium Medicum. 2024. Т. 26, № 1. С. 37-42.) doi: 10.26442/20751753.2024.1.202532

12. Wu LH, Wang JL, Liu YH, Su CC, Yang YK, Lin S-J, Cheng C-L. Hospitalized patients on proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis have a higher risk of *Clostridioides difficile* infection compared with those on histamine-2 receptor antagonists. *J Hosp Infect.* 2024; 154: 9-17. doi: 10.1016/j.jhin.2024.09.016
13. Zeng R, Ma Y, Zhang L, Luo D, Jiang R, Wu H, et al. Associations of proton pump inhibitors with susceptibility to influenza, pneumonia, and COVID-19: Evidence from a large population-based cohort study. *Elife.* 2024; 13: RP94973. doi: 10.7554/eLife.94973
14. Kommer A, Kostev K, Schleicher EM, Weinmann-Menke J, Labenz C. Proton pump inhibitor use and bone fractures in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024; 40(1): 173-181. doi: 10.1093/ndt/gfae135
15. Alanazi AS, Almutairi H, Gupta JK, Mohanty D, Rath D, AlOdan AA, et al. Osseous implications of proton pump inhibitor therapy: An umbrella review. *Bone Rep.* 2024; 20: 101741. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101741
16. Kim SG, Cho JM, Han K, Joo KW, Lee S, Kim Y, et al. Non-indicated initiation of proton pump inhibitor and risk of adverse outcomes in patients with underlying chronic kidney disease: a nationwide, retrospective, cohort study. *BMJ Open.* 2024; 14(1): e078032. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078032
17. Zhang Y, Liu M, Zhu Z, Chen H. Proton pump inhibitors use is associated with a higher prevalence of kidney stones: NHANES 2007-2018. *BMC Public Health.* 2024; 24(1): 1215. doi: 10.1186/s12889-024-18710-8
18. Zheng X, Zhou Q, Zhu Y, Xu L, Xu D, Lv J, Yang L. Association between preoperative proton pump inhibitor use and postoperative acute kidney injury in patients undergoing major surgery. *Ren Fail.* 2024; 46(2): 2379596. doi: 10.1080/0886022X.2024.2379596
19. Lee YJ, Kim J, Yu DH, Je NK, Rhee H. Long-term use of proton pump inhibitors was associated with rapid progression to end stage kidney disease in a Korean nationwide study. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 31477. doi: 10.1038/s41598-024-83321-7
20. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus.* 2023; 15(12): e49883. doi: 10.7759/cureus.49883
21. Bobrowicz M, Pachucki J, Popow M. Hypomagnesaemia leading to parathyroid dysfunction, hypocalcaemia, and hypokalaemia as a complication of long-term treatment with a proton pump inhibitor – a literature review. *Endokrynol Pol.* 2024; 75(4): 359-365. doi: 10.5603/ep.98576
22. Liu Q, Wang X, Engstrand L, Sadr-Azodi O, Fall K, Brusselsaers N. Maintenance proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a Swedish retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2024; 14(7): e079591. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079591
23. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019; 15: 214-219. doi: 10.14797/mdcj-15-3-214
24. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie.* 2021; 76(1): 13-21. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019
25. Pannoi T, Promchai C, Apiromruck P, Wongpraphairot S, Dong YH, Yang C-C, Pan W-C. Risk of circulatory diseases associated with proton-pump inhibitors: a retrospective cohort study using electronic medical records in Thailand. *Peer J.* 2024; 12: e16892. doi: 10.7717/peerj.16892
26. Li ZH, Zhong WF, Qiu CS, Yang P, Song WQ, Shen D, et al. Association between regular proton pump inhibitors use and cardiovascular outcomes: A large prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2024; 395: 131567. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131567
27. Foresta A, Fernandez LO, Torrigiani G, Schena S, Roncagliani MC, Nobili A, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Cardiovascular Complications and Death in Older Adults with Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drugs Aging.* 2024; 41(3): 239-249. doi: 10.1007/s40266-024-01097
28. Fan W, Liu H, Shen Y, Hong K. The Association of Proton Pump Inhibitors and QT Interval Prolongation in Critically Ill Patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024; 38(3): 517-525. doi: 10.1007/s10557-023-07425-4
29. Eroglu TE, Coronel R, Gislason GH. Use of proton pump inhibitors is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest in the general population: a nested case-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024; 10(5): 413-419. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae020
30. Mitsuboshi S, Imai S, Kizaki H, Hori S. Concomitant use of lansoprazole and ceftriaxone is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and cardiac arrest in a large Japanese hospital database. *J Infect.* 2024; 89(2): 106202. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106202
31. Sun Y, Zhang A, Zuo M, Chen J, Zhu L. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024; 39(2): 289-296. doi: 10.1111/jgh.16411
32. Ohyama K, Iida M, Akiyama S, Yamazaki H, Hori Y. Time-to-onset Analysis of Rhabdomyolysis due to Different Proton Pump Inhibitors Using a Pharmacovigilance Database. *In Vivo.* 2024; 38(3): 1285-1291. doi: 10.21873/invivo.13567
33. Duarte GJ, Lopez J, Sosa F, Molina G, Shaban M, Mark J, et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular risk: a critical review. *Future Cardiol.* 2024; 20(14): 779-794. doi: 10.1080/14796678.2024.2412910
34. Khawaja M, Thakker J, Kherallah R, Kitakaze M, Jneid H, Angiolillo DJ, Birnbaum Y. Antacid Therapy in Coronary Artery Disease and Heart Failure: Proton Pump Inhibitors vs. H2 Receptor Blockers. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024; 38(1): 181-189. doi: 10.1007/s10557-022-07358-4
35. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018; 2018: 5257285. doi: 10.1155/2018/5257285
36. Khan Z, Mehan S, Saifi MA, Gupta GD, Narula AS, Kalin R. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. *Curr Alzheimer Res.* 2024; 20(11): 739-757. doi: 10.2174/0115672050289946240223050737

37. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, Gasse C, Laursen TM, Waldemar G. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(2): 837-845. doi: 10.1002/alz.13477
38. Hong JT, Jung HK, Lee KJ, Gong EJ, Shin CM, Kimet JW, et al. Potential risk of proton pump inhibitors for Parkinson's disease: A nationwide nested case-control study. *PLoS One.* 2023; 18(12): e0295981. doi: 10.1371/journal.pone.0295981
39. Bavbek S, Kepil Özdemir S, Bonadonna P, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Brockow K, et al. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. An EAACI position paper. *Allergy.* 2024; 79(3): 552-564. doi: 10.1111/all.15961
40. Yu R, Wang X, Wang H, Lu X, Yang B. Associations between Proton-Pump Inhibitor Usage, Allergy, and Asthma: An Analysis of NHANES 2005-2006. *Int Arch Allergy Immunol.* 2024; 185(6): 519-526. doi: 10.1159/000535156
41. Lim HJ, Oh IS, Noh Y, Yon DK, Shin JY. Association between proton pump inhibitors use and risk of asthma in Korea: A prevalent new-user cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(1): e36772. doi: 10.1097/MD.00000000000036772
42. Fossmark R, Olaisen M. Changes in the Gastrointestinal Microbiota Induced by Proton Pump Inhibitors-A Review of Findings from Experimental Trials. *Microorganisms.* 2024; 12(6): 1110. doi: 10.3390/microorganisms12061110
43. Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2024; 18(15): 215-223. Russian (Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 15. С. 215-223.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>
44. Zhu J, Sun C, Li M, Hu G, Zhao XM, Chen WH. Compared to histamine-2 receptor antagonist, proton pump inhibitor induces stronger oral-to-gut microbial transmission and gut microbiome alterations: a randomised controlled trial. *Gut.* 2024; 73(7): 1087-1097. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330168
45. Liang Y, Meng Z, Ding XL, Jiang M. Effects of proton pump inhibitors on inflammatory bowel disease: An updated review. *World J Gastroenterol.* 2024; 30(21): 2751-2762. doi: 10.3748/wjg.v30.i21.2751
46. Choden T, Zhang H, Sakuraba A. Influence of proton pump inhibitor use on clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med.* 2023; 55(1): 2198775. doi: 10.1080/07853890.2023.2198775
47. Fossmark R, Lirhus SS, Høivik ML. The impact of proton pump inhibitors on the course of ulcerative colitis: a cohort study of over 10,000 newly diagnosed patients in Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2024; 59(1): 46-51. doi: 10.1080/00365521.2023.2255710
48. Huang H, Liu Z, Guo Y, Zeng Y, Shen S, Xu C. Long-term Use of Proton Pump Inhibitors is Associated With An Increased Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2024; 58(3): 289-296. doi: 10.1097/MCG.0000000000001847
49. Chenchula S, Sharma P, Ghanta MK, Amerneni KC, Rajakarunakaran P, Saggurthi P, et al. Association and Mechanisms of Proton Pump Inhibitors Use with Type-2Diabetes Mellitus Incidence in Adults: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2024; 20(10): e120124225581. doi: 10.2174/0115733998254869231101095222
50. O'Mahony S, Tobin AM, Donnelly TM. Severe DRESS with myocarditis secondary to naproxen/esomeprazole. *BMJ Case Rep.* 2024; 17(4): e258187. doi: 10.1136/bcr-2023-258187
51. Li W, Yu Y, Li M, Fang Q, Jin X, Lin H, Xu J. Identification of novel signal of proton pump inhibitor-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a disproportionality analysis. *Int J Clin Pharm.* 2024; 46(6): 1381-1390. doi: 10.1007/s11096-024-01778-y
52. Ashfaq M, Khan AN, Alkahrman YM, Haroon MZ. Long-term proton pump inhibitors therapy and prevalence of hyperprolactinaemia: A cross-sectional study in outpatient gastroenterology clinics. *J Pak Med Assoc.* 2024; 74(6): 1067-1073. doi: 10.47391/JPMA.9541
53. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 19-24. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.007
54. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75: 497-507. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
55. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11: 1123-1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703
56. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors in a community setting. *Can J Hosp Pharm.* 2018; 71: 267-271.
57. Sattayalertyanyong O, Thitilertdech P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2020; 42: 174-183. doi: 10.1007/s11096-019-00955-8
58. Agreus L, Borgquist L, Tsoposidis A, Wallenius V, Kostic S, Lundell L, Lindberg G. Significant over- and misuse of PPIs. *Lakartidningen.* 2021; 118: 20220.
59. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8: e000563 doi: 10.1136/bmjgast-2020-000563
60. Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Safety of antithrombotic therapy in cardiological practice: how to protect tunica mucosa of gastrointestinal tract? *Therapy.* 2022; 4: 134-140. Russian (Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Безопасность антитромботической терапии в кардиологической практике: как защитить слизистую желудочно-кишечного тракта? //Терапия. 2022. № 4. С. 134-140. doi: 10.18565/therapy.2022.4.134-140
61. Zhou M, Zhang J, Liu J, Smith SC Jr, Ma C, Ge J, et al. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97(4): 682-692. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.037

62. Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Strazhesco ID, Villevalde SV, et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(3): 2847. Russian (Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевальде С.В., и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 3. С. 2847.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847
63. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23-41. Russian (Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты //Терапия. 2021. № 10. С. 23-41. doi: 10.18565/therapy.2021.10.23-41
64. Rossi A, Perrella L, Scotti S, Olmastroni E, Galimberti F, Ardoino I, et al. Approaches to Deprescribing Proton Pump Inhibitors in Clinical Practice: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024; 13(20): 6283. doi: 10.3390/jcm13206283
65. Ben-Eltriki M, Chhabra M, Cassels A, Wright JM. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitor Among Elderly Patients in British Columbia: What are the Long-term Adverse Events? *Curr Drug Saf*. 2024; 19(2): 244-247. doi: 10.2174/1574886318666230726124540
66. Xia B, He Q, Smith FG, Gkoutos VG, Nirantharakumar K, Kuo ZC, et al. Individualized prevention of proton pump inhibitor related adverse events by risk stratification. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 3591. doi: 10.1038/s41467-024-48007-8

Сведения об авторе:

ТРУХАН Дмитрий Иванович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, начальник отдела экологии человека, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about author:

TRUKHAN Dmitry Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the chair of polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human ecology, public health and healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ТРУХАН Дмитрий Иванович, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (381) 295-72-77 E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru