



Обзор

# Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первых публикациях были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек и возможные побочные эффекты: риск онкологических заболеваний и электролитные нарушения. В рамках данного обзора рассматривается возможный кардиоваскулярный риск длительного применения ИПП и ряд редких побочных эффектов, многие из которых описаны в последние годы. Ключом к смягчению побочных эффектов является рациональное применение ИПП в минимально эффективной дозе и в кратчайшие сроки. При наличии четких показаний к длительному назначению ИПП следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, инсульт, деменция, эректильная дисфункция, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (3): 111–118. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00380

Review

## Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
✉dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Proton pump inhibitors are the most effective drugs for the treatment of acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. There are no reviews in the domestic literature on the safety of PPIs during long-term use. In this regard, a search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to November 15, 2023, which showed that long-term use of PPIs is associated with the possible development of numerous side effects. The first publications examined the likely side effects of long-term use of PPIs: the development of infections, increased risk of fractures and kidney pathology, and possible side effects: the risk of cancer and electrolyte disturbances. This review examines the possible cardiovascular risk of long-term PPI use and a number of rare side effects, many of which have been described in recent years. The key to mitigating side effects is judicious use of PPIs at the lowest effective dose and as quickly as possible. If there are clear indications for long-term PPI use, monitoring should be carried out to identify side effects.

**Keywords:** proton pump inhibitors, drug safety, side effects, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, myocardial infarction, stroke, dementia, erectile dysfunction, diabetes mellitus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

**For citation:** Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (3): 111–118. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00380

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран [4, 5].

В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИПП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первых публикациях были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек [6] и возможные побочные эффекты: риск онкологических заболеваний и электролитные нарушения [7]. Рассмотрим теперь сердечно-сосудистый риск и ряд редких побочных эффектов, связанных с долгосрочной терапией ИПП.

### Кардиоваскулярный риск

Повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанный с ИПП, 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 В<sub>12</sub> [8, 9].

В исследовании ученых из США у пользователей ИПП [10] чаще отмечалась гипомагниемия и в среднем за 5 лет наблюдения произошло 684 случая ССЗ. У пользователей ИПП был более высокий риск ССЗ (отношение рисков (95% доверительный интервал) (ОР 1,31, 95% ДИ 1,10–1,57), чем у тех, кто не употреблял ИПП.

По данным метаанализа 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) (n=7540) у пациентов, принимавших ИПП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [11], риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 70% выше (ОР 1,70, 95% ДИ 1,13–2,56, p=0,01). Кроме того, более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечен в подгруппе омепразола (ОР 3,17, 95% ДИ 1,43–7,03, p=0,004) и в подгруппе длительного лечения ИПП (ОР 2,33, 95% ДИ 1,33–4,08, p=0,003).

В метаанализе 11 исследований (29 235 пациентов, принимавших ИПП в сравнении с 55494 пациентами, не принимавшими ИПП) [12], риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (ОШ: 1,37; 95% ДИ: 1,23–1,53, p<0,00001), инфаркта миокарда – ИМ (ОШ: 1,41; 95% ДИ: 1,26–1,57, p<0,00001), тромбоза стента (ОШ: 1,38; 95% ДИ: 1,13–1,70, p=0,002) и реваскуляризации целевых сосудов (ОШ: 1,28; 95% ДИ: 1,01–1,61, p=0,04) повышался у принимавших ИПП.

Метаанализ 7 обсервационных исследований [13] также выявил связь между применением ИПП и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,25, 95% ДИ 1,11–1,42, p<0,001). Дру-

гой метаанализ 15 РККИ (50 366 пациентов) показал [14], что у пациентов, не принимавших ИПП, был значительно меньший риск МАСЕ (ОР=0,82 95% ДИ 0,77–0,88), рецидива ИМ (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,57–0,90) тромбоза стента (ОР 0,71, 95% ДИ: 0,56–0,92), реваскуляризации целевого сосуда (ОР 0,77, 95% ДИ: 0,63–0,93) и инсульта (ОР 0,72, 95% ДИ 0,67–0,76).

### Инфаркт миокарда

Американские ученые предполагают [15], что повышенный уровень АДМА, вызванный применением ИПП, увеличивает риск ИМ за счет блокирования фермента диметиларгининдимериламиногидролазы (ДДАГ). Синтаза оксида азота блокируется АДМА, что приводит к снижению продукции NO, усилению сокращения сосудов и снижению расслабления сосудов [15].

По данным британского исследования «случай–контроль» [16], у пациентов в возрасте от 25 до 65 лет, начавших лечение ИПП, наблюдался повышенный риск инфаркта миокарда (скорректированное отношение шансов – ОШ 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ 2,6–3,0). В гнездовом исследовании «случай–контроль», проведенном в Тайване, приняли участие 27 624 пациента [17]. Было показано, что длительное применение ИПП или высоких доз ИПП повышало риск впервые возникшего острого ИМ у пациентов (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,45–1,69), у которых в анамнезе не было ишемической болезни сердца. Исследователи отметили, что повышают риск ИМ все принимаемые ИПП (омепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол и рабепразол).

Инсульт. Использование ИПП повышает риск инсульта за счет повышения уровня АДМА в плазме и снижения уровня NO [18]. Ученые из Южной Кореи провели многомерный регрессионный анализ Кокса, который показал связь длительного использования ИПП с развитием заболеваний мелких сосудов головного мозга и глубокой гиперинтенсивности белого вещества, что может быть причиной развития инсульта или снижения когнитивных функций [19].

По данным ретроспективного датского общенационального когортного исследования, в котором приняли участие 214 998 человек [20], риск впервые возникшего ишемического инсульта (относительный риск – ОР 1,13; 95% ДИ 1,08–1,19) и ИМ (ОР 1,31, ДИ 1,23–1,39) был повышен у пациентов, принимавших ИПП. Высокие дозы ИПП были связаны с увеличением частоты ишемического инсульта (ОР 1,31, ДИ 1,21–1,42) и ИМ (ОР 1,43, ДИ 1,30–1,57). Применение H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов не было значимо связано с ишемическим инсультом (ОР 1,02, ДИ 0,84–1,24) или ИМ (ОР 1,15, ДИ 0,92–1,43). Длительный прием ИПП, по сравнению с теми, кто их не принимал, на 29% (ДИ 5–59%) повышал риск ишемического инсульта и на 36% (ДИ 7–73%) риск ИМ в течение 6 мес.

В ретроспективном общенациональном когортном исследовании [21], проведенном на Тайване (198 148 курсов лечения ИПП и контрольные периоды без использования ИПП), было обнаружено, что использова-

ние ИПП положительно связано с повышенным риском госпитализации по поводу ишемического инсульта (ОР 1,36 95% ДИ 1,14–1,620,  $p=0,001$ ). В ходе гнездового анализа «случай–контроль» было выявлено 15 378 пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, и их сравнили с 15 378 соответствующими контрольными группами. Была выявлена связь между применением ИПП и повышенным цереброваскулярным риском, а скорректированные отношения шансов для применения ИПП составили 1,77 (95% ДИ 1,45–2,18,  $p<0,001$ ) в течение 30 дней, 1,65 (95% ДИ 1,31–2,08,  $p<0,001$ ) между 31 и 90 днями и 1,28 (95% ДИ 1,03–1,59,  $p=0,025$ ) между 91 и 180 днями до начала первого ишемического инсульта.

Проспективный анализ участников из Британского биобанка (492 479) показал [22], что регулярное использование ИПП было связано с увеличением риска инсульта на 16% по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27).

Согласно метаанализу 14 обсервационных исследований (13 когортных исследований и 1 исследование «случай–контроль») [23] у пациентов, принимавших ИПП наблюдался более высокий риск инсульта (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,08–1,36), ИМ (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,14–1,32), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,69–1,98) и серьезные неблагоприятных сердечно-сосудистые события (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,40).

Однако ряд метаанализов и обзоров не выявил повышения кардиоваскулярного риска при приеме пациентами ИПП [24–28].

## Деменция

Сведения о риске развития деменции также неоднозначны. Несколько доклинических отчетов показывают, что ИПП могут повышать уровни  $\beta$ -амилоидного пептида (A $\beta$ ), взаимодействовать с тау-белком и влиять на микроокружение нейронов посредством нескольких механизмов [29].

В немецком проспективном когортном исследовании [30] проанализированы данные 73 679 участников в возрасте 75 лет и старше, не страдавших деменцией на исходном уровне. Пациенты, регулярно получавшие лечение ИПП ( $n=2950$ ; средний возраст 83,8 года; 77,9% женщины), имели значительно повышенный риск развития деменции (ОР 1,44, 95% ДИ, 1,36–1,52;  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами, не получавшими лечение ИПП ( $n=70 729$ ; средний возраст, 83,0 года; 73,6% женщины).

В метаанализ китайских ученых было включено 6 исследований [31], в которых приняли участие в общей сложности 166 146 человек. Общий результат продемонстрировал значительное увеличение риска деменции при использовании ИПП (ОР 1,29, 95% ДИ 1,12–1,49). При анализе подгрупп обнаружена значительная связь между применением ИПП и риском деменции в Европе (ОР 1,46, 95% ДИ 1,23–1,73) и среди участников в возрасте  $\geq 65$  лет (ОР 1,39, 95% ДИ 1,17–1,65). Для периода наблюдения за фактором  $\geq 5$  лет объединенный

ОР составил 1,28 (95% ДИ 1,12–1,46), демонстрируя 1,28-кратное увеличение риска деменции среди пользователей ИПП.

В систематическом обзоре и метаанализе 9 обсервационных исследований с 204 108 случаями деменции [32] отмечено повышение риска развития деменции (ОР 1,16, 95% ДИ 1,00–1,35) между применением/неприменением ИПП.

Китайские ученые на основе проспективного анализа [33] данных британского биобанка в 501 002 человека (женщины 54,4%, в возрасте от 40 до 70 лет), у которых не было деменции на исходном уровне, сравнили показатели заболеваемости деменцией всех причин, болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией между принимавшими/не принимавшими ИПП (медиана продолжительности наблюдения 9,0 лет). Частота случаев деменции всех причин среди пользователей ИПП составила 1,06 событий на 1 тыс. человеко-лет по сравнению с 0,51 событий на 1 тыс. человеко-лет среди тех, кто не употреблял ИПП. После корректировки на несколько факторов и показаний, ОР у пользователей ИПП составил 1,20 (95% ДИ 1,07–1,35) для случаев деменции по любой причине, 1,23 (95% ДИ 1,02–1,49) для болезни Альцгеймера и 1,32 (95% ДИ 1,05–1,67) для сосудистой деменции.

Датские ученые провели оценку связи между совокупным использованием ИПП и деменцией в разном возрасте в общенациональной датской когорте из 1 983 785 человек в возрасте от 60 до 75 лет в период с 2000 по 2018 г. [34]. За время наблюдения было зарегистрировано 99 384 случая деменции по всем причинам. Коэффициент заболеваемости деменцией у пациентов, когда-либо принимавших ИПП, по сравнению с никогда не принимавшими ИПП, составил 1,36 (95% ДИ 1,29–1,43) для возраста от 60 до 69 лет на момент постановки диагноза, 1,12 (1,09–1,15) – для возраста от 70 до 79 лет, 1,06 (1,03–1,09) – для 80–89 лет и 1,03 (0,91–1,17) для 90+ лет.

Португальские ученые выявили 393 статьи, в которых рассматривалась связь приема ИПП и развития деменции, из которых 28 были включены в обзор, из них 8 систематических обзоров, 1 клиническое исследование, 15 обсервационных исследований, 3 исследования типа «случай–контроль» и 1 перекрестное обсервационное исследование. Авторы отметили, что большинство исследований, классифицированных с самым высоким уровнем доказательности, не выявили статистически значимой связи между применением ИПП и развитием когнитивных нарушений или деменции [35]. Также не выявлено значимой связи между применением ИПП и деменцией и в ряде метаанализов [36–38].

## Эректильная дисфункция

ИПП могут способствовать нарушению выработки оксида азота и эндотелиальной дисфункции [39], поэтому их следует рассматривать как потенциальную причину эректильной дисфункции у здоровых молодых пациентов и как причину или фактор, способствующий эрек-

тильной дисфункции у пожилых пациентов, у которых эректильная дисфункция часто связана с возрастом или сопутствующими заболеваниями [39]. Обсуждается связь ИПП с гиперпролактинемией, которая может привести к множеству сексуальных и репродуктивных проблем [40].

Шведские ученые провели подробный фармакодинамический анализ [41], объединив исследования *in silico* и *in vitro*, чтобы определить нецелевой эффект одного из наиболее часто используемых ИПП, эзопрезола, на ключевой фермент биосинтеза ацетилхолина человека – холин-ацетилтрансфераза, который является ключевым ферментом холинергической системы сперматозоидов, регулирующей подвижность, концентрацию и качество сперматозоидов. Эзопрезол существенно снижал как общее количество подвижных сперматозоидов (на 36%,  $p < 0,001$ ; и на 21%  $p < 0,0001$ , при 10 и 100 нМ соответственно), так и общее количество сперматозоидов с прогрессивной подвижностью (на 42%,  $p < 0,0016$  и на 26%,  $p < 0,0001$  соответственно) через 60 мин по сравнению с 20-минутной инкубацией в функциональном анализе *ex vivo*, проведенном на эякулированной человеческой сперме.

В пакистанское исследование [42] были включены пациенты мужского пола, которые регулярно принимали ИПП в течение  $\geq 3$  мес. Среди 65 включенных участников пациенты с жалобами сексуального характера имели значительные различия в средних уровнях сыворотки пролактина ( $p < 0,001$ ), глобулинов, связывающих половые гормоны ( $p = 0,043$ ), общего тестостерона ( $p < 0,001$ ) и прогестерона ( $p = 0,001$ ) по сравнению с другими пациентами без сексуальных жалоб. Выявлены статистически значимые корреляции сывороточных уровней глобулинов, связывающих половые гормоны ( $p = 0,003$ ), общего тестостерона ( $p = 0,008$ ) и прогестерона ( $p < 0,001$ ) с уровнем сывороточного пролактина. Аналогично, статистически значимые различия наблюдались в отношении снижения либидо ( $p = 0,001$ ), эректильной дисфункции ( $p = 0,001$ ) и снижения массы спермы ( $p < 0,001$ ) между нормальными и гиперпролактинемическими потребителями ИПП. Авторы считают, что длительное применение ИПП может вызывать нарушения гормональной системы с последующими сексуальными осложнениями.

### Сахарный диабет

Группой ученых из США и Китая был проведен проспективный анализ трех крупных проспективных когортных исследований, включивших 204 689 участников, не страдающих диабетом. В ходе исследования установлено, что риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа увеличивался с увеличением продолжительности приема ИПП. Полностью скорректированные относительные риски (ОР) составили 1,05 (95% ДИ от 0,93 до 1,19) для участников, которые использовали ИПП в течение до двух лет, и 1,26 (95% ДИ от 1,18 до 1,35) для участников, которые использовали ИПП в течение более двух лет по сравнению с лицами, не принимавшими ИПП [43].

Итальянские ученые провели исследование «случай–контроль» среди 777 420 пациентов, впервые получавших ИПП в период с 2010 по 2015 г. в Ломбардии, Италия [44]. В общей сложности 50 535 человек с диагнозом СД до 2020 г. были сопоставлены с равным количеством контрольной группы, случайно выбранной из членов когорты в соответствии с возрастом, полом и клиническим статусом. По сравнению с пациентами, принимавшими ИПП менее 8 нед, у пациентов, которые принимали ИПП в течение от 8 нед до 6 мес, от 6 мес и до 2 лет и более 2 лет, наблюдались более высокие шансы развития СД: 19% (95% ДИ 15–24), 43% (95% ДИ 38–49) и 56% (95% ДИ 49–64) соответственно. Анализ чувствительности показал, что связь была последовательной и устойчивой.

В метаанализ китайских ученых вошли 9 исследований с общим числом участников 867 185 человек [45]. Результаты показали, что применение ИПП увеличивает риск развития СД (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,05–1,43). Анализ чувствительности также подтвердил стабильность результатов.

В роттердамском исследовании [46] в проспективную популяционную группу из 14 926 человек в возрасте 45 лет и старше был включен в общей сложности 9531 человек, не имевший СД 2-го типа на исходном уровне. Авторы установили, что текущее использование ИПП было связано с повышенным риском возникновения СД (ОР 1,69, 95% ДИ 1,36–2,10). Эффект зависел от дозы, причем самый высокий риск (ОР 1,88, 95% ДИ 1,29–2,75) наблюдался у лиц, принимавших более одной определенной суточной дозы.

### Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких

Несколько исследований, результаты которых опубликованы в текущем десятилетии предполагают наличие связи приема ИПП с развитием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

В общенациональном исследовании «случай–контроль», проведенном в Тайване [47], пациенты, которые использовали ИПП и у которых впервые возникла БА ( $n = 20\ 344$ ), были отнесены к когорте случаев и сопоставлены в соотношении 1:1 с контрольной группой, у которой впоследствии БА не развилась. Установлена значительная и дозозависимая связь между применением ИПП и риском развития БА. Скорректированные ОР составили 1,24 (95% ДИ 1,15–1,33), 1,39 (95% ДИ, 1,28–1,50) и 1,61 (95% ДИ, 1,43–1,81) для мужчин, получивших 31–120 кумулятивные суточные дозы, 120–365 и  $> 365$  суточных доз соответственно по сравнению с теми, кто не принимал ИПП. Мужчины подвергались более высокому риску развития БА при длительном использовании ИПП по сравнению с женщинами. Стратифицированный анализ, основанный на конкретном препарате ИПП, показал, что воздействие лансопризола, пантопризола, омепразола и эзопрезола было связано с последующим риском развития БА. Эта связь

оставалась постоянной для разных возрастных групп, полов, демографических факторов, показаний к использованию ИПП, показателей индекса коморбидности Чарльсона и других атопических заболеваний.

В рамках общенационального когортного исследования были собраны данные реестров в Швеции с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2016 г. Дети и подростки 17 лет и младше были сопоставлены по возрасту и баллу склонности к 80 870 парам тех, кто принимал ИПП и тех, кто не принимал [48]. Среди 80 870 пар (63% девочек; средний возраст 12,9 года) у тех, кто принимал ИПП, наблюдался более высокий уровень заболеваемости БА (21,8 событий на 1 тыс. человеко-лет) по сравнению с теми, кто не принимал (14,0 событий на 1 тыс. человеко-лет) с ОР 1,57 (95% ДИ 1,49–1,64). Риск БА был значительно повышен во всех возрастных группах. ОР для отдельных ИПП составил 1,64 (95% ДИ 1,50–1,79) для эзомепразола, 1,49 (95% ДИ 1,25–1,78) для лансопразола, 1,43 (95% ДИ 1,35–1,51) для омепразола и 2,33 (95% ДИ 1,30–4,18) для пантопразола. При анализе времени начала БА после начала приема ИПП ОР составил 1,62 (95% ДИ 1,42–1,85) в течение 0–90 дней, 1,73 (95% ДИ 1,52–1,98) в течение 91–180 дней и 1,53 (95% ДИ 1,52–1,98) в течение 91–180 дней (95% ДИ 1,45–1,62) в течение 181 дня до конца наблюдения. Связь была последовательной во всех анализах чувствительности, включая сопоставление оценок склонности высокого измерения (ОР 1,48; 95% ДИ 1,41–1,55).

Ученые из Австралии указывают на наличие связи между ГЭРБ и ХОБЛ, которая была подтверждена применением подхода, основанного на симметрии последовательностей, который продемонстрировал, что начало лечения ИПП потенциально связано с прогрессированием или обострением ХОБЛ [49]. Начало приема омепразола было связано с повышением риска начала ХОБЛ на 29% (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,22–1,36). Начало применения эзомепразола, рабепразола, пантопразола или лансопразола было связано с увеличением риска на 25%, 15%, 8% и 8% соответственно.

Для выяснения причинно-следственных механизмов связи ИПП с бронхообструктивными заболеваниями необходимы дополнительные проспективные исследования.

Дерматологические побочные реакции ИПП многочисленны и разнообразны [50]. К редким кожным побочным реакциям относится синдром бабуина (SDRIFE-синдром – симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами) [51]. Описано развитие SDRIFE-синдрома в результате применения омепразола [52], пантопразола [53], итальянские дерматологи опубликовали 3 случая развития SDRIFE после применения ИПП [54].

К редким побочным эффектам эзомепразола, который в настоящее время является наиболее широко назначаемым ИПП [55], относятся галакторея [55], рабдомиолиз [56–58], агранулоцитоз [59], DRESS синдром

[60–62], лекарственно-индуцированная красная волчанка [63–65]. Все упомянутые побочные эффекты (за исключением агранулоцитоза) отсутствуют в разделе «побочное действие» описания активного вещества эзомепразол в справочнике Видаль\*.

К наиболее распространенным побочным эффектам ИПП относятся гастроэнтерологические (диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм) и головная боль [66]. В дифференциальной диагностике одним из основополагающих является тезис Роберта Хэгллина о том, что «частые болезни встречаются часто, а редкие – редко», экстраполируя его на побочные эффекты, можно сказать, что частые побочные эффекты встречаются часто, а редкие – редко. Однако, в отдельном конкретном случае, теория вероятности не имеет никакого значения. Является ли побочный эффект редким или распространенным, не меняет шансов у одного конкретного пациента.

## Обсуждение

Из текущего обзора, а также предшествующих публикаций, посвященным вероятным [6] и возможным [7] побочным эффектам ИПП видно, что длительное применение ИПП может сопровождаться развитием разнообразных побочных эффектов.

Следует помнить, что важными составляющими рациональной фармакотерапии являются мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность [67, 68]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [68, 69].

Анализ назначений ИПП в Европе [70] и США [3] показал, что примерно половина рецептов на ИПП оказались с несоответствующими показаниями. Основными причинами неправильного применения ИПП являются профилактика гастроудоденальных 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 повреждение желудка, излишнее лечение функциональной диспепсии [71]. В условиях стационара, а также в амбулаторной практике преобладает значительное чрезмерное и неправильное использование ИПП [72–74]. Наиболее важными последствиями излишнего назначения ИПП являются увеличение медицинских расходов и риск долгосрочных побочных эффектов [74].

Четких определений долгосрочной терапии ИПП нет. В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 нед может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами ГЭРБ и более 4 нед у пациентов с функциональной диспепсией или язвенной болезнью [75].

\* URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1270>

В канадских рекомендациях предлагается отменить назначение ИПП (снижение дозы, прекращение или использование дозировки «по требованию») у взрослых, которые завершили как минимум 4 нед лечения ИПП по поводу ГЭРБ или эзофагита легкой/средней степени тяжести, при отсутствии клинической симптоматики [76].

Рекомендации не распространяются на пациентов, у кого есть или были пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D, документально подтвержденные кровоточащие язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе [76]. Следовательно, таких пациентов следует контролировать на предмет побочных эффектов, связанных с использованием долгосрочной терапии ИПП. Риск побочных эффектов, связанных с применением ИПП, выше у пациентов пожилого возраста, при наличии коморбидных заболеваний, сопутствующего приема лекарственных препаратов [77].

Приведем ключевые положения из рекомендаций экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA, 2022), посвященных вопросу отмены ИПП: 1) следует ограничить ненадлежащее использование ИПП, такое как чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы ИПП без четких показаний и назначение препаратов не по назначению; 2) ИПП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной

эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести; 3) пациентам с четкими показаниями следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем; 4) большинству пациентов с показаниями к хроническому использованию ИПП, которые принимают дозу 2 раза в день, следует рассмотреть возможность перехода на ИПП один раз в день [78].

Следует отметить, что в сравнительных исследованиях отмечается, что риск побочных эффектов при использовании H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [20, 79–91].

## Заключение

Ключом к смягчению побочных эффектов является рациональное применение ИПП в минимально эффективной дозе и в кратчайшие сроки. При наличии четких показаний к длительному назначению ИПП следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

Статья о вероятных побочных эффектах долгосрочной терапии ингибиторами протонной помпы была опубликована в №1, 2024, статья о возможных побочных эффектах – в №2, 2024.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 (in Russian).
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 (in Russian).
- 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
- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155 (in Russian).
- Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Шевченко Г.Ю. Контроль гликемии у коморбидных пациентов – важный компонент в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(16):60-7. DOI: 10.21518/ms2023-307
- Trukhan D.I., Davidov E.L., Shevchenko G.Yu. Glycaemic control in comorbid patients: an important element of CVD progression prevention. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):60-7. DOI: 10.21518/ms2023-307 (in Russian).
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1).
- Trukhan D.I. Drug safety: long-term therapy with proton pump inhibitors is in focus. Possible side effects. *Clinical review for general practice*. 2024;5(1) (in Russian).
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(2).
- Trukhan D.I. Drug safety: long-term therapy with proton pump inhibitors is in focus. Possible side effects. *Clinical review for general practice*. 2024;5(2) (in Russian).
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15:214-19. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-214
- 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
- Rooney MR, Bell EJ, Alonso A et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(8):677-83. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001420
- Sun S, Cui Z, Zhou M et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12926 DOI: 10.1111/nmo.12926
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):3. DOI: 10.1186/s12872-016-0453-6
- Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(8):780-96. DOI: 10.1111/apt.14955
- Pang J, Wu Q, Zhang Z et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients

- with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;23:100317. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.12.016
15. Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology.* 2015;149:830-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.002
  16. Qian Y, Jick S. Proton-pump inhibitor use and myocardial infarction: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Epidemiology.* 2020;31:423-31. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001152
  17. Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ et al. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol.* 2021;21:444-50. DOI: 10.1007/s12012-021-09637-2
  18. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2013;128:845-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602
  19. Kang MK, Shin JH, Kim TJ et al. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. *PLoS One.* 2022;17:e0279257. DOI: 10.1371/journal.pone.0279257
  20. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med.* 2018;283:268-81. DOI: 10.1111/joim.12698
  21. Wang YF, Chen YT, Luo JC et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1084-93. DOI: 10.1038/ajg.2017.101
  22. Yang M, He Q, Gao F et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med.* 2021;19:316 DOI: 10.1186/s12916-021-02180-5
  23. Li S, Liu F, Chen C et al. Real-world relationship between proton pump inhibitors and cerebro-cardiovascular outcomes independent of clopidogrel. *Int Heart J.* 2019;60:910-18 DOI: 10.1536/ihj.18-584
  24. Farhat N, Fortin Y, Haddad N et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49:215-61. DOI: 10.1080/10408444.2019.1583167
  25. Nolde M, Ahn N, Dreischulte TA et al. The long-term risk for myocardial infarction or stroke after proton pump inhibitor therapy (2008-2018). *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:1033-40. DOI: 10.1111/apt.16565
  26. Shang YS, Zhong PY, Ma Y et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;80:1-12. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001284
  27. Nolde M, Ahn N, Dreischulte T et al. Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2022;106:80-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.09.021
  28. Chui CSL, Cheung KS, Brown JP et al. Proton pump inhibitors and myocardial infarction: an application of active comparators in a self-controlled case series. *Int J Epidemiol.* 2022; 9(3):899-907. DOI: 10.1093/ije/dyac196
  29. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA et al. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plast.* 2018;2018:5257285. DOI: 10.1155/2018/5257285
  30. 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):410-6. DOI: 10.1001/jama-neurol.2015.4791
  31. Zhang Y, Liang M, Sun C et al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(2):139-47. DOI: 10.1007/s00228-019-02753-7
  32. Ahn N, Nolde M, Krause E et al. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(2):602-16. DOI: 10.1111/bcp.15583
  33. Zhang P, Li Z, Chen P et al. Regular proton pump inhibitor use and incident dementia: population-based cohort study. *BMC Med.* 2022;20(1):271. DOI: 10.1186/s12916-022-02478-y
  34. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement.* 2023; Oct 5. DOI: 10.1002/alz.13477
  35. Caetano C, Veloso M, Borda S. Proton pump inhibitors and dementia: what association? *Dement Neuropsychol.* 2023 May 29;17:e20220048. DOI: 10.1590/1980-5764-DN-2022-0048.
  36. Desai M, Nutralapati V, Srinivasan S et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus* 2020;33:doaa041. DOI: 10.1093/dote/doaa041
  37. 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. *Am J Gastroenterol* 2020;115:671-8. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000500
  38. Hussain S, Singh A, Zameer S et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:19-28. DOI: 10.1111/jgh.14789
  39. Perry TW. Abrupt-onset, profound erectile dysfunction in a healthy young man after initiating over-the-counter omeprazole: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):360. DOI: 10.1186/s13256-021-02981-5
  40. Ashfaq M, Haroon MZ, Alkahrman YM. Proton pump inhibitors therapy and risk of hyperprolactinemia with associated sexual disorders. *Endocr Regul.* 2022;56(2):134-47. DOI: 10.2478/enr-2022-0015
  41. Kumar A, Kumar R, Flanagan J et al. Esomeprazole reduces sperm motility index by targeting the spermic cholinergic machinery: A mechanistic study for the association between use of proton pump inhibitors and reduced sperm motility index. *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114212. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114212
  42. Ashfaq M, Khan Q, Haroon MZ et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and its Effect on Endocrine Hormones in Selected Patient Population. *Horm Metab Res.* 2023;55(3):205-11. DOI: 10.1055/a-2009-9629
  43. Yuan J, He O, Nguyen LH et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2020;Sep 28;gutjnl-2020-322557. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322557
  44. Ciardullo S, Rea F, Savaré L et al. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2671-e2679. DOI: 10.1210/clinem/dgac231
  45. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes.* 2023;14(2):120-9. DOI: 10.4239/wjd.v14.i2.120
  46. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2718-26. DOI: 10.1111/bcp.15182
  47. Wang WT, Li CY, Chang YT et al. Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of asthma: A nationwide nested case-control study. *Allergy Asthma Proc.* 2023;44(5):345-53. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230035
  48. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):394-403. DOI: 10.1001/jama-pediatrics.2020.5710
  49. Janetzki JL, Sykes MJ, Ward MB, Pratt NL. Proton pump inhibitors may contribute to progression or development of chronic obstructive pulmonary disease – A sequence symmetry analysis approach. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(6):1687-94. DOI: 10.1111/jcpt.13520
  50. Salloum A, Nasr D, Maalouf D. Dermatologic adverse reactions to proton-pump inhibitors: A synthesized review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1073-9. DOI: 10.1111/jocd.13763
  51. Трухан Д.И. Синдром бабуина или симметричная интертригинальная и изгибная экзантема, связанная с лекарственными средствами. Обзор клинических случаев. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(5): 63-70. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236. Trukhan D.I. Baboon syndrome or symmetric intertriginous and flexural exanthemas associated with medicines. Review of clinical cases. *Clinical review for general practice.* 2023;4(5): 63-70. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00236 (in Russian).
  52. Kardaun SH, Tupker RA. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) induced by omeprazole. *Int J Dermatol.* 2012;51(9):1134-7. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04689.x
  53. Kothari R, Pal R, Bhatnagar A, Kishore K, Patil C. A rare case of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema due to pantoprazole. *Int J Dermatol.* 2022 Sep;61(9):e330-e331. DOI: 10.1111/ijd.16155
  54. Spigariolo CB, Barei F, Maronese CA et al. Three cases of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by proton-pump inhibitors. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):509-12. DOI: 10.1111/ajd.13905
  55. Pipaliya N, Solanke D, Rathi C et al. Esomeprazole induced galactorrhea: a novel side effect. *Clin J Gastroenterol.* 2016;9(1):13-6. DOI: 10.1007/s12328-015-0622-7

56. Tröger U, Reiche I, Jepsen MS et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1278-9. DOI: 10.1007/s00134-010-1854-0
57. Jeon DH, Kim Y, Kim MJ et al. Rhabdomyolysis associated with single-dose intravenous esomeprazole administration: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4313. DOI: 10.1097/MD.0000000000004313
58. Nishikawa J, Hosokawa A, Fuchino M et al. Rhabdomyolysis associated with long-term treatment of esomeprazole. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2018;115(3):299-304. DOI: 10.11405/nisshoshi.115.299
59. Dury S, Nardi J, Gozalo C et al. Agranulocytosis induced by proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(10):859. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318236f18a
60. Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S et al. Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs. *Allergy.* 2007;62(11):1342-3. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01428.x
61. Derlon V, Audibert G, Barbaud A, Mertes PM. DRESS in intensive care unit: a challenging diagnosis and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(12):693-5. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.08.007
62. Zaiem A, Charfi O, Badri T, Elaidli S. Fatal outcome of DRESS syndrome associated with esomeprazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(4):407-8. DOI: 10.4103/0378-6323.158636
63. Almeyad M, Regnier-Rosencher E, Carlotti A et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. *Dermatology.* 2013;226(2):119-23. DOI: 10.1159/000346694
64. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):342-51. DOI: 10.1111/bjd.12699
65. Gliem N, Broekaert SMC, Seitz CS et al. Esomeprazole-induced cutaneous lupus erythematosus. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):861-5. DOI: 10.1055/s-0043-113833
66. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus.* 2021;13:e12759. DOI: 10.7759/cureus.12759
67. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(4):81-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>
68. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине.* 2020;(2): 29-39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
69. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача.* 2019;(2):10-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
70. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2019;(2):10-8 (in Russian).
70. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N et al. 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
71. 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;11:1123-34. DOI: 10.1080/17512433.2018.1531703
72. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors in a community setting. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71:267-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186000/>
73. Sattayalertyanyong O, Thitilertdecha 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;42:174-83. DOI: 10.1007/s11096-019-00955-8
74. Agreus L, Borgquist L, Tsoposidis A et al. Significant over- and misuse of PPIs. *Lakartidningen.* 2021;118:20220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216475/>
75. Haastrup PF, Jarbol DE, Thompson W et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8:e000563 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563
76. Farrell B, Pottie K, Thompson W et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017;63:354-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500192/>
77. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8:273-97 DOI: 10.1177/2042098617715381
78. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on deprescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology.* 2022;162:1334-42. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247
79. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124:519-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
80. 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):889-95. DOI: 10.1002/jcph.316
81. Xie Y, Bowe B, Li T et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91:1482-94. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021
82. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153:702-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
83. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S et al. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2821-7. DOI: 10.1007/s10620-017-4725-5
84. Azab M, Doo L, Doo DH et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver.* 2017;11(6):781-88. DOI: 10.5009/gnl16568
85. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9:2282 DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
86. Park JH, Lee J, Yu SY et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3
87. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol.* 2020;55:453-61. DOI: 10.1007/s00535-019-01652-z
88. Zhang XY, He QS, Jing Z et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol.* 2022;13:949699. DOI: 10.3389/fphar.2022.949699
89. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME et al. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2022;71:111-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325096
90. Kim HB, Kim JH, Wolf BJ. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(3):383-91. DOI: 10.1007/s00228-021-03255-1
91. Maret-Ouda J, Panula J, Santoni G et al. Proton pump inhibitor use and risk of pneumonia: a self-controlled case series study. *J Gastroenterol.* 2023;58(8):734-40. DOI: 10.1007/s00535-023-02007-5

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Поступила в редакцию: 30.11.2023

Поступила после рецензирования: 15.12.2023

Принята к публикации: 21.12.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Dmitry I. Trukhan** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Received: 30.11.2023

Revised: 15.12.2023

Accepted: 21.12.2023