



Обзор

Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные 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. 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 клиническом контексте разумным можно рассматривать использование ИПП в течение более 8 нед у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и более 4 нед – у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией. 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 первой публикации были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. В рамках данного обзора рассмотрены наиболее возможные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП: развитие онкологических заболеваний и электролитные нарушения. При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проявлять онконастороженность и проводить мониторинг, направленный на выявление электролитных нарушений.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, возможные побочные эффекты, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак печени, гипомагнемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипокалиемия, анемия.

Для цитирования: Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе – долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (2): 106–112. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00397

Review

Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

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. 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. In a clinical context, a reasonable definition of long-term PPI use would be PPI use for more than 8 weeks in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease and more than 4 weeks in patients with peptic ulcers or functional dyspepsia. 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 publication examined the possible side effects of long-term use of PPIs: the development of infections, an increased risk of fractures and kidney pathology. This review examines the most possible side effects associated with long-term PPI therapy: the development of cancer and electrolyte disturbances. If there are indications for long-term use of PPIs in accordance with clinical guidelines (Barrett's esophagus, erosive esophagitis C/D and a number of others), oncological vigilance should be exercised and monitoring aimed at identifying electrolyte disturbances should be carried out.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, possible side effects, stomach cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer, hypomagnesemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypokalemia, anemia.

For citation: Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (2): 106–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00397

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. В современных клинических рекомендациях отмечается [2], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

В клиническом контексте разумным длительным применением можно рассматривать использование ИПП в течение более 8 нед у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и более 4 нед – у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [3].

В отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИППП при длительном применении, отсутствуют. В этой связи проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИППП, включавший источники до 15.11.2023, показавший, что длительное применение ИППП связано с возможным развитием многочисленных побочных эффектов. В первой публикации были рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИППП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек [4]. Рассмотрим теперь возможные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИППП.

Онкологические заболевания

Длительное применение ИППП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы (РПЖ), колоректальный рак и рак печени. Общий обзор 21 метаанализа 65 обсервационных исследований (10 типов рака с участием 6,8 млн человек) пришел к выводу, что у применяющих ИППП был значительно более высокий риск развития злокачественных новообразований, таких как рак желудка (отношение шансов – ОШ 2,07, 95% доверительный интервал – ДИ 1,30–3,29), РПЖ (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,23–2,44), колоректальный рак (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,26–2,67) и рак печени (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,27–2,54). Кроме того, использование ИППП не было связано с раком пищевода и была отмечена связь со снижением риска рака молочной железы (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,50–0,96) [5].

Рак желудка. Существует несколько гипотетических механизмов развития рака желудка, связанного с приемом ИППП. Мощное подавление кислотности с помощью ИППП может возникнуть при раке желудка за счет усиления атрофии желудка, гипергастринемии, энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток и избыточного бактериального роста [6].

Положительная связь между длительным применением ИППП (≥ 12 мес) и повышенным риском рака желудка была обнаружена путем проведения метаанализа 12 исследований, которые включали рандомизированные контролируемые клинические исследования, 4 исследования «случай–контроль» и 7 когортных исследований [7]. Объединенный коэффициент риска рака желудка составил 1,43 (95% ДИ 1,23–1,66).

Метаанализ, выполненный китайскими учеными (926 386 пациентов), показал, что при длительном приеме ИППП риск развития рака желудка увеличивается в два раза [8]. Сходные данные получены и в другом китайском метаанализе (7 исследований, 943 070 человек): объединенное ОШ составило 2,50 (95% ДИ 1,74–3,85) [9]. В швейцарском метаанализе (5 ретроспективных когортных исследований и 8 исследований «случай–контроль» с участием 1 662 881 человека) отмечен повышенный риск рака желудка у пользователей ИППП (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,47–2,56) [10].

В недавнем китайском метаанализе (18 исследований из 20 различных баз данных, в которых приняли уча-

стие 4 348 905 пациентов) в модели случайных эффектов авторы обнаружили повышенный риск рака желудка среди пользователей ИППП (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,43–2,64) [11].

Повышенный риск рака желудка, связанный с приемом ИППП, продемонстрирован и в двух недавних публикациях ученых из Тайваня. В обзоре 13 обсервационных исследований с участием 10 557 участников, больных раком желудка [12], отмечено, что совокупный относительный риск (ОР) развития рака желудка у пациентов, принимавших ИППП, составил 1,80 (95% ДИ 1,46–2,22, $p < 0,001$). В метаанализе 16 когорт и исследований «случай–контроль» [13] использование ИППП было достоверно связано с развитием рака желудка (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,28–2,40). Авторами не было выявлено зависимости риска рака желудка от продолжительности применения ИППП.

В обзоре 42 систематических обзоров с метаанализом [14] сообщалось о статистически значимой связи с применением ИППП рака желудка (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,74–3,85; $n=943$ 070) и полипов фундальных желез (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,42–4,27; $n=40$ 218). В систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований (87 324 пациента) показано [7], что при длительном применении ИППП (≥ 12 мес) повышается риск развития полипов фундальных желез (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,24–1,64).

В чешском проспективном когортном исследовании [15] среди 2723 пациентов у 16,4% выявлены полипы желудка (75% – полипы фундальных желез, 22% – гиперпластические); 60% пациентов принимали ИППП. Риск развития полипов фундальных желез и гиперпластических полипов зависел от длительности применения ИППП и составил соответственно: 2–5 лет – ОШ 2,86, 95% ДИ 2,00–4,11 и ОШ 2,82, 95% ДИ 1,69–4,78; 6–9 лет – ОШ 7,42, 95% ДИ 5,03–11,01 и ОШ 2,32, 95% ДИ 1,05–4,78; ≥ 10 лет – ОШ 14,94, 95% ДИ 10,36–21,80 и ОШ 3,52, 95% ДИ 1,67–7,03. Многомерный анализ подтвердил риск полипов желудка (ОШ 17,16, 95% ДИ 11,35–26,23) в течение более 10 лет применения ИППП.

В аргентинском проспективном исследовании из 1780 пациентов полипы желудка выявлены у 129 (7,2%) пациентов, из них у 77 (4,33%) были полипы фундальных желез [16]. Прием ИППП выявлен у 49 (63,6%) пациентов с полипами и у 264 (15,5%) пациентов без полипов ($p < 0,0001$). Пятьдесят девять (76,7%) пациентов с полипами и 987 (58,1%) без полипов были женщинами ($p < 0,001$). Средний возраст составил $58,91 \pm 11,82$ года у пациентов с полипами и $50,34 \pm 15,04$ года у пациентов без полипов ($p < 0,0001$). Три переменные оставались значимыми в множественной модели: прием ИППП ($p < 0,0001$, ОШ 9,00, 95% ДИ 5,44–14,89); женский пол ($p = 0,0001$, ОШ 2,95, 95% ДИ 1,69–5,15); возраст ($p = 0,001$, ОШ 1,03, 95% ДИ 1,01–1,05). В американском ретроспективном когортном исследовании [17] выявлена связь между длительным применением ИППП (> 48 мес) и развитием полипов фундальных желез (31,9 против 7,5%, $p < 0,001$, ОШ 4,7, 95% ДИ 2,0–12,9).

РПЖ. Увеличение частоты РПЖ при приеме ИПП может быть обусловлено гипергастринемией, избыточным бактериальным ростом вследствие гипохлоргидрии [18].

В общенациональном французском исследовании «случай–контроль» [19] применение ИПП (когда-либо по сравнению с никогда) было связано с повышенным риском РПЖ (скорректированное ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09). В общенациональном шведском когортном исследовании [20] у лиц, принимавших ИПП, риск РПЖ был повышен, как в целом (ОШ 2,22; 95% ДИ 2,12–2,32), так и во всех анализируемых подгруппах, при этом самый высокий риск наблюдался среди пользователей ИПП моложе 40 лет (ОШ 8,90, 95% ДИ 4,26–16,37). Для H₂-гистаминоблокаторов подобной связи не отмечено (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,66–1,51). В американском исследовании «случай–контроль» и ретроспективном когортном исследовании [21] в группе РПЖ было 53% принимавших ИПП, а в контрольной группе – 26%. В 12-летнем южнокорейском продольном популяционном исследовании [18] принимавшие ИПП в высоких дозах подвергались более высокому риску РПЖ по сравнению с теми, кто не употреблял ИПП (ОР 1,34; 95% ДИ 1,04–1,72). В тайваньском исследовании «случай–контроль» [22] повышен риск развития РПЖ у принимавших ИПП (1,69, 95% ДИ 1,44–2,05), максимальный риск РПЖ отмечен у пациентов, принимавших ИПП ≥ 150 дней по сравнению с непринимавшими (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,68–2,94).

В обзор ученых из Тайваня были включены 11 исследований (8 исследований «случай–контроль» и 3 когортных), в которых сообщалось о 51 629 случаях РПЖ [23]. ИПП были значимо связаны с повышением риска РПЖ на 63% (ОР 1,63, 95% ДИ 1,19–2,22, $p=0,002$). Анализ подгрупп показал, что совокупный ОР для рабепразола и лансопразола составил 4,08 (95% ДИ 0,61–26,92) и 2,25 (95% ДИ 0,83–6,07) соответственно. Метаанализ 7 исследований «случай–контроль» и 3 когортных исследований показал [24], что риск РПЖ был значительно повышен у лиц, принимавших ИПП (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,20–2,40, $p=0,003$). В другом метаанализе (1 рандомизированное контролируемое клиническое исследование, 2 когортных исследования, 4 исследования «случай–контроль» и 5 гнездовых исследований «случай–контроль» с участием 700 178 человек, из них – 73 985 случаев РПЖ и 626 193 в контрольной группе) показано, что воздействие ИПП было связано с риском РПЖ (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,2–2,72) [25].

Однако в двух метаанализах не обнаружено убедительных доказательств связи РПЖ с применением ИПП [14, 26].

Рак кишечника. Длительное применение ИПП вызывает гипергастринемия, с которой связана пролиферация клеток толстой и прямой кишки, что может быть одним из факторов риска колоректального рака [27]. В экспериментальном японском исследовании [28] показано, что гипергастринемия, связанная с ИПП, активирует Yes-ассоциированный белок (YAP), что в сочетании с изменениями микробиоценоза кишечника и под-

щелачиванием кала может способствовать росту и распространению рака кишечника.

В канадском сравнительном исследовании (1 293 749 и 292 387 принимавших ИПП и H₂-гистаминоблокаторы) [27] повышение риска колоректального рака отмечено при продолжительности приема ИПП 2–4 года (ОР 1,45, 95% ДИ 1,28–1,60) и ≥ 4 лет (ОР 1,60, 95% ДИ 1,42–1,80). В китайском метаанализе [29] 9 обсервационных исследований (3 когортных исследования и 6 исследований «случай–контроль»), в которых приняли участие 1 036 438 участников, продемонстрирована связь между долгосрочным применением ИПП и раком кишечника (объединенное ОШ 1,19, 95% ДИ 1,09–1,31; $p<0,001$), когда кумулятивная продолжительность применения ИПП составила более 5 лет.

Вместе с тем американские ученые [30] отметили отсутствие корреляции между применением ИПП и развитием колоректального рака по результатам трех крупных проспективных когортных исследований.

Рак печени. Гипергастринемия, связанная с ИПП, может увеличить риск гепатоцеллюлярного рака (гепатоцеллюлярной карциномы) [31].

В тайваньском гнездовом исследовании «случай–контроль» (29 473 случая гепатоцеллюлярной карциномы и 294 508 в контрольной группе) скорректированное ОШ для гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с применением ИПП, составило 2,86 (95% ДИ 2,69–3,04) [31]. В американском исследовании ERCHIVES [32] применение ИПП было связано с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 2,01, 95% ДИ 1,50–2,70). Согласно метаанализу 11 исследований (173 894 пациента) [33], среди лиц с хроническими заболеваниями печени, принимавших ИПП, наблюдался повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 1,67; 95% ДИ 1,12–2,50).

Однако в обсервационном исследовании [34] и метаанализе [35] не выявлено повышения риска рака кишечника у пациентов, принимавших ИПП.

В рамках рассмотрения проблемы ИПП и рака следует затронуть вопрос лекарственного взаимодействия ИПП у онкологических больных [36]. Длительное подавление кислотности влияет на фармакокинетику лекарств (по крайней мере, во время подавления кислоты) и снижает абсорбцию многих противораковых препаратов молекулярно-направленного действия, которые в основном представляют собой слабые основания с pH-зависимой абсорбцией. ИПП снижают всасывание ингибиторов тирозинкиназы и капецитабина, обуславливают худший прогноз при одновременном приеме с эрлотинибом, гефитинибом и пазопанибом. Также возможны модификация циклинзависимых киназ и снижение эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в результате изменения микробиома кишечника. Абсорбция и эффективность капецитабина также ухудшаются с отрицательным прогностическим эффектом при лечении рака желудка и толстой кишки [37, 38]. Авторы рекомендуют избегать длительного применения ИПП в процессе лечения больных раком [36–38].

Электролитные нарушения

Длительное использование ИПП было связано с дефицитом микроэлементов: магния, натрия, кальция, калия, железа. Наличие связи подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП.

Магний. Гипомагниемия (сывороточный магний $Mg^{2+} < 0,7$ ммоль/л), связанная с ИПП, может быть обусловлена рядом различных механизмов, включая нарушение кишечной абсорбции магния за счет снижения растворимости магния в просвете кишечника, повышение pH в просвете кишечника во время приема ИПП, изменения экспрессии и активности ключевых белков-транспортёров и дисбиоза кишечного микробиома [39].

В марте 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) выпустило рекомендации по безопасности, посвященные гипомагниемии, связанной с ИПП. Ученые из Австралии провели перекрестное исследование случаев побочных эффектов, связанных с применением ИПП, о которых сообщалось в FDA в период с 1 ноября 1997 г. по 1 апреля 2012 г. Среди 66 102 пациентов, у которых был выявлен 1 или более побочных эффектов при приеме ИПП, у 1,0% (n=693) была гипомагниемия. Средний возраст пациентов, принимавших ИПП с развитием гипомагниемии, составил 64,4 года. Результаты логистической регрессии показали, что по сравнению с эзомепразолом все другие ИПП имели более высокий уровень гипомагниемии, при этом пантопразол имел самый высокий показатель (ОШ 4,3; 95% ДИ 3,3–5,7; $p < 0,001$). Риск гипомагниемии у женщин (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p = 0,016$) был значительно ниже, чем у мужчин. У пожилых пациентов (возраст > 65 лет) был повышен риск гипомагниемии, связанной с ИПП (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,2–1,7; $p < 0,001$). χ^2 -анализ показал сильную связь между гипомагниемией и как гипокальциемией ($p < 0,001$), так и гипокалиемией ($p < 0,001$) [40].

Метаанализ 9 ретроспективных наблюдательных исследований (115 455 пациентов), проведенный южнокорейскими учеными, показал, что использование ИПП может увеличить частоту гипомагниемии (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,08–2,92) [41]. В метаанализе 9 обсервационных исследований (три когортных исследования, пять перекрестных исследований и исследование «случай–контроль») с участием 109 798 пациентов, проведенном в Mayo Clinic (США) [42], объединенный ОР гипомагниемии у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,43 (95% ДИ 1,08–1,88).

В метаанализе [43] 16 наблюдательных исследований (13 перекрестных исследований, 2 исследования «случай–контроль» и 1 когортное исследование) обнаружено, что у пациентов, принимающих ИПП, значительно увеличен риск гипомагниемии (объединенное скорректированное ОШ 1,71, 95% ДИ 1,33–2,19; $p < 0,001$). В анализе подгрупп использование высоких доз ИПП было связано с более высокими рисками гипомагниемии по сравнению с использованием низких доз

ИПП (объединенное скорректированное ОШ 2,13; 95% ДИ 1,26–3,59; $p = 0,005$).

В исследовании ученых из США [44] у принимавших ИПП наблюдалась в 1,24 раза (95% ДИ 1,08–1,44) более высокая распространенность гипомагниемии, чем у тех, кто не принимал ИПП.

Ученые из Израиля провели ретроспективный поперечный анализ крупной административной базы данных организаций здравоохранения, включая амбулаторных пациентов [45]. Среди 95 205 человек у 5696 (6,0%) была выявлена гипомагниемия, которая была тяжелой ($< 0,55$ ммоль/л) у 454 (0,5%). Применение ИПП в течение 4 мес чаще наблюдалось при любой гипомагниемии (скорректированное ОШ 1,66; 95% ДИ, 1,55–1,78) и тяжелой гипомагниемии (скорректированное ОШ 3,79; 2,99–4,82). Гипомагниемия оставалась значимо связанной с применением ИПП при использовании в качестве эталона пользователей H₂-гистаминоблокаторов – скорректированное ОШ 1,25 ($p = 0,003$) и 2,65 ($p < 0,001$) для легкой и тяжелой гипомагниемии соответственно.

Аргентинские ученые считают, что гипомагниемии, связанную с ИПП, следует рассматривать потенциально опасным для жизни нежелательным явлением [46]. Авторы провели перекрестное исследование среди стационарных пациентов, чтобы оценить распространенность и связанные с ней факторы гипомагниемии у хронических потребителей ИПП. У 36% пациентов (95% ДИ 30–43) с хроническим применением ИПП при поступлении наблюдалась гипомагниемия. У пациентов с гипомагниемией наблюдались более высокая распространенность хронической болезни почек (18,6% против 8%, $p < 0,05$), более частое использование пероральных добавок магния (20,9% против 8%, $p < 0,05$), использование кортикостероидов (32,6% против 19,3%, $p = 0,06$) и ингибиторов кальциневрина (17,4% против 6,7%, $p < 0,05$). Гипокальциемия чаще встречалась среди пациентов с гипомагниемией (57% против 38,7%, $p < 0,05$). В многомерном анализе гипонатриемия, снижение уровня гематокрита (ОШ 0,93, ДИ 95% 0,88–0,98) и злокачественное поражение костей (ОШ 2,83, ДИ 95% 1,04–7,7) были связаны с гипомагниемией.

Натрий. Гипонатриемия (определяемая как уровень натрия в сыворотке крови < 136 ммоль/л) является наиболее частым нарушением электролитного баланса у госпитализированных пациентов. Некоторые лекарственные средства (например, диуретики, антидепрессанты и противосудорожные средства) считаются установленными причинами бессимптомной или симптоматической гипонатриемии. Однако гипонатриемия иногда может развиваться в ходе лечения препаратами, часто используемыми в повседневной клинической практике (например, новыми антигипертензивными средствами, антибиотиками и ИПП) [47]. В основе гипонатриемии, вызванной ИПП, лежит синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [48].

Французские ученые [49] установили, что у пациентов, принимавших ИПП более 1 года, повышен риск

развития гипонатриемии (ОШ 4,4, 95% ДИ 1,8–11,1, $p=0,001$).

В японском исследовании [50] у пожилых пациентов уровни натрия в крови в группе пациентов, принимавших ИПП не менее 6 мес, были ниже, чем в контрольной группе, а гипонатриемия встречалась чаще в группе лансопразола, чем в контрольной группе. Через месяц после отмены лансопразола уровень натрия в сыворотке крови значительно увеличился, однако оставался ниже, чем в контрольной группе.

Исследование «случай–контроль» на основе регистров проводилось среди населения Швеции в целом [51]. Пациентов, госпитализированных с основным диагнозом «гипонатриемия» ($n=14\ 359$), сравнивали с соответствующей группой контроля ($n=57\ 383$). Отмечена связь между впервые начатым (<90 дней) применением ИПП и госпитализаций по поводу гипонатриемии по сравнению с контрольной группой. Скорректированные ОШ (95% ДИ) для госпитализаций по поводу гипонатриемии по сравнению с контролем были для впервые начатого применения препаратов: омепразола – 2,67 (2,37–3,01), пантопразола – 2,06 (1,32–3,19), лансопразола – 1,19 (0,72–1,94), эзомепразола – 2,89 (2,21–3,79) и любого ИПП – 2,78 (2,48–3,11).

В следующем регистровом исследовании «случай–контроль» [52] авторы сравнили пациентов, госпитализированных с основным диагнозом «гипонатриемия» ($n=11\ 213$), с пациентами контрольной группы ($n=44\ 801$). Общее скорректированное ОШ между применением ИПП (эзомепразол или омепразол) независимо от продолжительности лечения и госпитализации с основным диагнозом «гипонатриемия» составило 1,23 (95% ДИ 1,15–1,32). Воздействие ИПП было связано с быстрым увеличением риска госпитализации по поводу гипонатриемии с первой недели (ОШ 6,87; 95% ДИ 4,83–9,86). Затем риск постепенно снизился, достигнув на пятой неделе ОШ 1,64 (95% ДИ 0,96–2,75).

Кальций и калий. Согласно анализу более 10 млн отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [53]. Использование ИПП в течение длительного периода времени может снизить всасывание кальция, что приведет к гипокальциемии. Развитие гипокальциемии (определяемой как общий уровень кальция в сыворотке ниже 2,20 ммоль/л или как уровень ионизированного кальция в сыворотке ниже 1,17 ммоль/л) при приеме ИПП отмечено в ряде исследований и обзоров [53–57].

В ряде публикаций указывается на возможное развитие гипокалиемии при приеме ИПП [58, 59]. В анализе американских ученых у пациентов, получавших ИПП, гипокалиемия встречалась чаще, чем гиперкалиемия [53]. Изменение уровня калия авторы объясняют наличием у пациентов хронической болезни почек, связанной с приемом ИПП [53].

Напротив, в ретроспективном исследовании американских ученых среди лиц, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП, наблюдались более высокие уровни калия в сыворотке крови [60].

Железо. Дефицит железа, приводящий к развитию железодефицитной анемии, связанный с применением ИПП, был выявлен в обсервационных исследованиях и многочисленных описаниях клинических случаев. Предполагается участие различных механизмов в развитии железодефицитной анемии при приеме ИПП: мальабсорбция железа на фоне гипохлоргидрии [61]; активация пептидного гормона гепсидина, регулирующего метаболизм железа и блокирующего клеточный экспортер железа дуоденальный ферропортин [62].

Ретроспективное когортное исследование [63] продемонстрировало, что среди пациентов, получавших терапию ИПП в течение года, все гематологические показатели снизились по сравнению с исходным уровнем, включая гемоглобин (-1,9 г/л, $p=0,03$), гематокрит (-0,63%, $p=0,02$) и средний объем эритроцитов (-0,49%, $p=0,05$).

По данным популяционного исследования «случай–контроль» ($n=26\ 806$), дефицит железа отмечался у пациентов, принимавших ИПП постоянно в течение года (ОШ 3,60, 95% ДИ 3,32–3,91) и периодически (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,44–1,58) по сравнению с пациентами, не принимавшими ИПП [64]. Систематический обзор и мета-анализ 14 исследований [65] показал значимую взаимосвязь между использованием ИПП и риском развития железодефицитной анемии (ОР 2,56, 95% ДИ 1,43–4,61, $p<0,00001$).

Заключение

В рамках этого обзора рассмотрены возможные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП – развитие онкологических заболеваний и электролитные нарушения. Риск развития рака желудка и гипомагниемии можно рассматривать в качестве вероятных побочных эффектов длительной терапии ИПП, поскольку наличие их связи с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [66–69]. В отношении других онкологических заболеваний и электролитных нарушений еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, отрицающие наличие их связи с применением ИПП.

В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H2-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [20, 27, 45, 53].

При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует проявлять онконастороженность и проводить мониторинг, направленный на выявление электролитных нарушений.

Статья о вероятных побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП была опубликована в прошлом номере (№1, 2024).

Статью о редких побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП читайте в следующем номере (№3, 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).
- Naastrop PF, Jarbøl 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
- Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):56-64. Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024;5(1):56-64. (in Russian)
- Zhang ML, Fan YX, Meng R et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Oncol* 2022;45:475-85. DOI: 10.1097/COC.0000000000000949
- Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511
- Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1706-1719.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.018
- Wan QY, Wu XT, Li N et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019;68:762-4. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316416
- Jiang K, Jiang X, Wen Y et al. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1898-905. DOI: 10.1111/jgh.14759
- Segna D, Brusselsaers N, Glaus D et al. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211051463. DOI: 10.1177/17562848211051463
- Gao H, Li L, Geng K et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e32228. DOI: 10.1097/MD.0000000000003228
- Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: current evidence from epidemiological studies and critical appraisal. *Cancers (Basel)* 2022;14:3052. DOI: 10.3390/cancers14133052
- Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2023;28:99-109. DOI: 10.1007/s10147-022-02253-2
- Salvo EM, Ferko NC, Cash SB et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2):129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
- Kroupa R, Pavlik T, Konecny S et al. The association between duration of and indications for proton pump inhibitor use and risk of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35(8):829-35. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002587
- Zelter A, Fernández JL, Bilder C et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011;56:1743-8. DOI: 10.1007/s10620-010-1493-x
- Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009;54(12):2617-22. DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z
- Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: a Korean nationwide cohort study. *PLoS One* 2018;13:e0203918. DOI: 10.1371/journal.pone.0203918
- Lassalle M, Le Tri T, Afchain P et al. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a nationwide case-control study based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022;31:662-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786
- Brusselsaers 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
- Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol* 2017;46:80-4. DOI: 10.1016/j.canep.2016.12.006
- Peng YC, Lin CL, Hsu WY et al. Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: a nested case-control study. *Dose Response* 2018;16:1559325818803283. DOI: 10.1177/1559325818803283
- Poly TN, Islam MM, Walther BA et al. Proton pump inhibitors use and the risk of pancreatic cancer: evidence from eleven epidemiological studies, comprising 1.5 million individuals. *Cancers (Basel)* 2022;14:5357. DOI: 10.3390/cancers14215357
- Hong HE, Kim AS, Kim MR et al. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancers (Basel)* 2020;12:2220. DOI: 10.3390/cancers12082220
- Alkhashaym N, Almutairi AR, Althagafi A et al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:327-34. DOI: 10.1080/14740338.2020.1715939
- Laoveeravat P, Thavaraputta S, Vutthikraivit W et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2020;113:100-7. DOI: 10.1093/qjmed/hcz234
- 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
- Sasaki T, Mori S, Kishi S et al. Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21:3877. DOI: 10.3390/ijms21113877
- Ma T, Wu M, Jia S, Yang L. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:2157-69. DOI: 10.1007/s00384-020-03717
- Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br J Cancer* 2020;123:844-51. DOI: 10.1038/s41416-020-0939-y
- Shao YJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY. Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:460-8. DOI: 10.1111/apt.14835
- Li DK, Yan P, Abou-Samra AB et al. Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):24658. DOI: 10.1111/apt.14391
- Song HJ, Jiang X, Henry L et al. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:851-66. DOI: 10.1007/s00228-020-02854-8
- Kim S, Jeong S, Park SJ et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: a Korean nationally representative cohort study. *J Clin Med* 2022;11:2865. DOI: 10.3390/jcm11102865
- Chang TE, Huang YS, Perng CL et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2019;82:756-61. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000157
- Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilibert M et al. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. *ESMO Open*. 2023;8(1):100880. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100880
- Meriggi F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature. *Tumori* 2022;108(3):204-12. DOI: 10.1177/03008916211025091
- Raoul JL, Edeline J, Simmet V et al. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1156. DOI: 10.3390/cancers14051156

39. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)* 2022;235(4):e13846. DOI: 10.1111/apha.13846
40. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47:773-80. DOI: 10.1345/aph.1R556
41. Park CH, Kim EH, Roh YH et al. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
42. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-41. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800
43. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17788. DOI: 10.1097/MD.00000000000017788
44. 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
45. 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
46. Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI et al. Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. *Intern Emerg Med* 2021;16(3):711-7. DOI: 10.1007/s11739-020-02501-1
47. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):144-53. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.004
48. Qureshi AS, Quadri MA, Javed B. Unusual Neurological Manifestation of Proton Pump Inhibitor: A Case Report of Acute Disseminated Encephalomyelitis and Severe Hyponatremia After Brief Use of Proton Pump Inhibitor. *Cureus* 2021;13(6):e15571. DOI: 10.7759/cureus.15571
49. Paul LP, Martin J, Buon M et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé: l'hyponatremie modérée. *Thérapie* 2014;69(2):157-62. DOI: 10.2515/therapie/2014019
50. Goto M, Sakai M. Proton-pump inhibitor use and hyponatremia. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2023;60(2):153-7. DOI: 10.3143/geriatrics.60.153
51. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J et al. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019;59:65-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.08.012
52. Issa I, Skov J, Falhammar H et al. Time-dependent association between omeprazole and esomeprazole and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(1):71-7. DOI: 10.1007/s00228-022-03423-x
53. 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
54. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27(6):635-42. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x
55. Morris C, Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr* 2017;40(2):79-80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019
56. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Underrecognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep* 2022;23:e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893
57. Al Ali HS, Jabbar AS, Neamah NF, Ibrahim NK. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones* 2022;54(4):585-94.
58. Negri AL, Valle EE. Hypomagnesaemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole. *Curr Drug Saf* 2011;6:204-6. DOI: 10.2174/157488611797579320
59. Maeda Y, Kojima N, Araki Y et al. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? *Intern Med* 2011;50(9):1045-50. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4877
60. Gau JT, Heh V, Acharya U et al. Uses of proton pump inhibitors and serum potassium levels. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(9):865-71. DOI: 10.1002/pds.1795
61. Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem* 2020;1:548-51. DOI: 10.1002/jha2.96
62. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* 2020;318:86-91. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.10.016
63. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011;56(8):2349-53. DOI: 10.1007/s10620-011-1589-y
64. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolokot FH et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019;285:205-14. DOI: 10.1111/joim.12826
65. Ali MD. Proton pump inhibitors' use and risk of iron deficiency anaemia: a systematic review and meta-analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2023;18:158-66. DOI: 10.2174/2772432817666220307121220
66. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(2):129-43. DOI: 10.1111/apt.16407
67. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol* 2022;59(2):219-25. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
68. 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):487-94. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009
69. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J* 2023;59(2):115-27. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115

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: 13.12.2023
Принята к публикации: 21.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Received: 30.11.2023
Revised: 13.12.2023
Accepted: 21.12.2024