



Обзор

Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В настоящее время важным составляющим рациональной фармакотерапии является лекарственная безопасность. 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 последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, но в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023. Однако длительное применение ИПП связано с многочисленными побочными эффектами и подробно рассмотреть их все в рамках одного обзора не представляется возможным. В рамках данного обзора рассмотрены наиболее вероятные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. Связь длительного приема ИПП с развитием этих побочных эффектов не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, вероятные побочные эффекты, инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), остеопороз, перелом бедра, перелом позвоночника, перелом запястья, острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, терминальная стадия почечной недостаточности, нефролитиаз.

Для цитирования: Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Вероятные побочные эффекты. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 48–56. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00360

Review

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

Dmitry I. Trukhan✉

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

Abstract

Currently, an important component of rational pharmacotherapy is drug safety. 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 recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the connections between PPIs and a number of diseases/conditions, but in the domestic literature there are no reviews on the safety of PPIs during long-term use. 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. However, long-term use of PPIs is associated with numerous side effects, and it is not possible to discuss all of them in detail in one review. This review examines the most likely side effects associated with long-term PPI therapy: the development of infections, increased risk of fractures and kidney pathology. The association of long-term use of PPIs with the development of these side effects is not denied or questioned in recent reviews.

Keywords: proton pump inhibitors, drug safety, probable side effects, *Clostridium difficile* infection, community-acquired pneumonia, novel coronavirus infection (COVID-19), osteoporosis, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, terminal stage renal failure, nephrolithiasis.

For citation: Trukhan D.I. Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Probable side effects. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 48–56 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00360

В настоящее время важными составляющими рациональной фармакотерапии являются мультиморбидность/коморбидность и лекарственная безопасность [1, 2]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится причина, непосред-

ственно связанная с вопросами лекарственной безопасности, – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [2, 3].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кисло-

тозависимых заболеваний [4, 5]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [6]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [5], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний [7–10], но в отечественной литературе обзоры, посвященные вопросам безопасности ИПП при длительном применении, отсутствуют. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 15.11.2023.

К наиболее распространенным побочным эффектам ИПП относятся гастроэнтерологические (диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм) и головная боль [11]. Однако длительное применение ИПП связано с многочисленными побочными эффектами [12] и подробно рассмотреть их все в рамках одного обзора не представляется возможным. Рассмотрим наиболее вероятные побочные эффекты, связанные с долгосрочной терапией ИПП.

Инфекции

Длительное применение ИПП связано с увеличением заболеваемости такими инфекциями, как инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония (ВП) и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Использование ИПП негативно влияет на микробиоту кишечника, которая необходима для уменьшения роста бактерий или укрепления иммунной системы [13, 14].

Инфекция *C. difficile*. Согласно многочисленным систематическим обзорам и метаанализам, опубликованным в период с 2000 по 2020 г., в которых изучалось большое количество наблюдательных исследований, включая когортные исследования и исследования «случай-контроль» с участием тысяч пациентов, длительное применение ИПП связано с инфекцией *C. difficile* [15]. Авторы отмечают, что на основании этих исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение относительно использования ИПП и риска развития инфекций *C. difficile* [16]. В качестве возможного механизма указывается наличие щелочной среды (рН) в кишечнике, связанной с ИПП в результате повышения рН желудка, что может способствовать спорообразованию *C. difficile* [17, 18].

Метаанализ ученых из США, включавший 10 исследований «случай-контроль» и 6 когортных исследований (всего 57 477 пациентов с инфекцией *C. difficile*), показал [19], что у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий уровень рецидивов *C. difficile* (отношение шансов – ОШ 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,46–1,96) по сравнению с не принимавшими ИПП.

В систематический обзор и метаанализ румынских ученых вошли 56 исследований (40 исследований «случай-контроль» и 16 когортных, проведенных в период с января 1990 г. по март 2017 г., с участием 356 683 пациентов), их результаты продемонстрировали значительную связь между применением ИПП и риском инфекции *C. difficile* (объединенное ОШ 1,99, ДИ 1,73–2,30; $p < 0,001$) по сравнению с теми, кто не употреблял ИПП [20].

В общенациональном когортном исследовании среди взрослых в Дании (2010–2013 гг.) скорректированный относительный риск (ОР) развития инфекции *C. difficile* составил 2,03 (95% ДИ 1,74–2,36) у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с непринимавшими. Риск оставался повышенным и в более поздние периоды времени: 1,54 (1,31–1,80) в течение первых 6 мес, 1,24 (1,00–1,53) в течение последующих 6 мес после текущего использования [21].

Американскими учеными проанализированы данные 74 132 пациентов из 12 наблюдательных исследований [22]. По сравнению с H_2 -гистаминоблокаторами ИПП увеличивали риск инфекции *C. difficile* на 38,6% (объединенное ОШ 1,39, 95% ДИ 1,15–1,67; $p = 0,001$).

Внебольничная пневмония. Положительная связь между применением ИПП и повышенным риском ВП была установлена в нескольких исследованиях. Пользователи ИПП могут подвергаться большему риску развития ВП вследствие повышенной бактериальной колонизации полости рта, гортани, пищевода, бронхолегочной системы и аспирации кислотолабильных патогенных бактерий [23].

По данным метаанализа 10 рандомизированных контролируемых клинических исследований и 48 наблюдательных исследований (всего 7 643 982 пациента), прием ИПП значительно увеличивает заболеваемость пневмонией (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,30–1,57) [24].

В другом метаанализе 7 наблюдательных исследований (65 590 пациентов) обнаружили сильную корреляцию между использованием ИПП и вероятностью развития ВП (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,30–2,66). Существовала также статистически значимая связь между применением ИПП и частотой госпитализаций (ОШ 2,59, 95% ДИ 1,83–3,66) [25].

Китайский метаанализ [26], включавший 13 исследований (2 098 804 пациента), показал, что частота возникновения ВП была выше у пользователей ИПП, чем у тех, кто не принимал ИПП (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,22–1,53).

В метаанализе американских ученых [27] отмечено, что текущее применение ИПП (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,09–1,76), использование ИПП менее 30 дней (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,25–2,19), высокие дозы ИПП (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,33–1,68) и низкие дозы ИПП (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,11–1,24) были значимо связаны с ВП.

Систематический обзор и метаанализ (включали 26 исследований и 226 769 случаев ВП среди 6 351 656 участников) ученых из США [28] были посвящены риску ВП при амбулаторной терапии ИПП. Авторы наблюдали совокупный риск ВП при амбулаторной терапии ИПП, ОШ 1,49 (95% ДИ 1,16–1,92; I^2 99,2%). Этот

риск увеличивался в течение 1-го месяца терапии (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,39–3,16), независимо от дозы ИПП или возраста пациента. Терапия ИПП также повышала риск госпитализации по поводу ВП (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12–2,31).

В британском популяционном исследовании [29] участвовали 160 тыс. новых пользователей ИПП. Скорректированная регрессия Кокса показала, что риск ВП в 1,67 раза (95% ДИ 1,55–1,79) был выше для пациентов, подвергшихся воздействию ИПП, чем для контрольной группы. В другом британском исследовании [30, 31] ученые обнаружили, что у пациентов пожилого возраста [в исследование были включены лица в возрасте 60 лет и старше, получающие ИПП в течение 1 года или дольше (n=75 050), а также группа сравнения того же возраста и пола (n=75 050), не получавшая ИПП] прием ИПП связан с увеличением риска развития ВП (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,27–2,54).

Недавно опубликованы результаты популяционного общенационального шведского исследования, проведенного в 2005–2019 гг., в котором приняли участие 519 152 пациента с хотя бы одним эпизодом ВП [32]. За период исследования произошло 307 709 периодов лечения ИПП. Применение ИПП сопровождалось общим увеличением риска ВП на 73% (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,71–1,75). Показатели ОШ были увеличены в зависимости от продолжительности лечения ИПП, пола, возраста и статуса заболевания, связанного с курением. Авторами не обнаружено такой сильной связи между риском развития ВП и применением H₂-гистаминоблокаторов (ОШ 1,08, 95% ДИ 1,02–1,14).

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Проведенный поиск в электронной базе данных PubMed по ключевым словам: «proton pump inhibitors» и «Covid-19» на 28.11.2023 выявил 141 источник.

Французские исследователи в своем обзоре отмечают: поскольку имеются документально подтвержденные данные, что ИПП являются фактором риска ротавирусной инфекции, вируса гриппа, норовируса и коронавирусной инфекции ближневосточного респираторного синдрома и связаны с повышенным риском острого гастроэнтерита в периоды наибольшей циркуляции кишечных вирусов, то с учетом возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 нельзя исключать гипотезу о том, что пациенты, получающие ИПП, могут подвергаться большему риску заражения SARS-CoV-2 [33]. Были предложены различные причины связи ИПП и тяжести COVID-19, в том числе снижение защитного эффекта, связанного с гипохлоргидрией, повышенная выживаемость вируса тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2) в желудке, подавление иммунной системы и небольшой избыточный рост бактерий в кишечнике из-за подавления секреции желудочной кислоты [34].

Американские исследователи обнаружили значительное повышение частоты позитивных COVID-19-тестов у пациентов, принимающих ИПП: в 2,15 раза – при их однократном приеме в день и в 3,67 раза – при дву-

кратном приеме ИПП [35]. В метаанализе китайских исследователей [36] у пациентов, принимавших в настоящее время ИПП, был выявлен значительно более высокий риск заражения SARS-CoV-2, чем у пациентов, не принимавших ИПП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,59–2,36; $p < 0,0001$). В общенациональном обсервационном исследовании, включавшем все случаи SARS-CoV-2 (n=83 224) в Дании по состоянию на 1 декабря 2020 г. [37], авторами отмечено, что текущее использование ИПП было связано с повышенным риском инфицирования (скорректированный ОР 1,08, 95% ДИ 1,03–1,13). Среди случаев SARS-CoV-2 использование ИПП было связано с повышенным риском госпитализации (скорректированный ОР 1,13, 95% ДИ 1,03–1,24).

В метаанализ исследователей из Иордании [38] было включено 6 обсервационных исследований с участием 195 230 человек. В этом метаанализе показано, что текущее использование ИПП увеличивало риск развития COVID-19 (ОР 1,19, 95% ДИ 0,62–2,28) и смертность (ОР 1,67, 95% ДИ 1,41–1,97).

Метаанализ китайских и американских авторов [39] включал 14 статей с участием 268 683 пациентов. Авторами отмечено, что применение ИПП повышает риск развития тяжелого заболевания COVID-19 (ОР 1,67, 95% ДИ 1,37–2,02; $p < 0,00001$) и вторичной инфекции (ОР 4,62, 95% ДИ 2,55–8,39; $p < 0,00001$). В метаанализ индонезийских исследователей были включены 290 455 пациентов из 12 исследований [40]. Авторы отметили, что использование ИПП ассоциировалось с увеличением комбинированного неблагоприятного исхода (ОР 1,85, 95% ДИ 1,13–3,03; $p = 0,014$).

В американском метаанализе 9 обсервационных исследований с участием 21 285 пациентов [41] использование ИПП было связано с повышенным риском тяжелого заболевания (ОР 1,79, 95% ДИ 1,25–2,57) и ассоциировалось с повышенным риском смертности (ОР 2,12, 95% ДИ 1,29–3,51).

В исследовании американских авторов показано, что догоспитальное воздействие ИПП связано с худшими клиническими исходами, включая смертность у пациентов с COVID-19, независимо от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Так смертность среди принимавших ИПП на догоспитальном этапе была в 2,3 раза выше, чем среди не принимавших ИПП, а риск развития острого респираторного дистресс-синдрома был в 2,3 раза выше после поправки на смешанные переменные. В метаанализ корейских исследователей [43] было включено в общей сложности 15 ретроспективных когортных исследований с 18 109 случаями COVID-19. Использование ИПП было в значительной степени связано с тяжелыми исходами COVID-19 (ОР 1,53, 95% ДИ 1,20–1,95), тогда как использование H₂-гистаминоблокаторов было значительно связано со снижением заболеваемости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97).

Безусловно, изучение различных аспектов новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе и возможные взаимосвязи с приемом ИПП, находится на этапе первых сообщений и гипотез.

Остеопороз и риск переломов

Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ИПП также связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья [44].

Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленными ингибированием секреции кислоты ИПП), которые являются двумя основными механизмами, влияющими на ремоделирование костей, абсорбцию минералов и мышечную силу, что способствует повышению риска переломов среди пользователей ИПП [45, 46].

В метаанализе 11 когортных исследований «случай-контроль» [47] было обнаружено, что использование ИПП несколько увеличивает частоту переломов бедра (ОР 1,30, 95% ДИ 1,19–1,43), позвоночника (ОР 1,56, 95% ДИ 1,31–1,85) и любой локализации (ОР 1,16, 95% ДИ 1,04–1,30). H_2 -гистаминоблокаторы не были связаны с риском перелома [47].

На основании данных канадского многоцентрового исследования остеопороза установлено, что использование ИПП было связано со значительно более низким исходным уровнем минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и бедре в целом [48].

Результаты иранского исследования показали, что применение ИПП у пациентов без факторов риска остеопороза, определяемых Т-критерием бедренной кости, по сравнению с контрольной группой было связано с повышенным риском развития остеопороза и остеопении в бедренных костях [49].

Частое применение ИПП связано со значительно худшим результатом в отношении профиля МПК и оказывает негативное влияние на здоровье костей [50]. Британские ученые, используя данные более чем 5 тыс. мужчин и женщин, подтвердили, что применение ИПП связано со снижением МПК позвоночника и общей МПК бедер [51].

В метаанализе 24 обсервационных исследований с 2 103 800 участниками (из них 319 568 пациентов с переломом бедра) показано [52], что пациенты, принимавшие ИПП, имели больший риск перелома бедра, чем пациенты, не получавшие терапии ИПП (ОР 1,20, 95% ДИ 1,14–1,28; $p < 0,0001$). В американском метаанализе отмечена умеренная связь между применением ИПП и повышенным риском переломов бедра (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,14–1,37) и позвонков (ОШ 1,50, 95% ДИ 1,32–1,72) [53].

В китайском метаанализе 18 исследований (9 исследований «случай-контроль» и 9 проспективных наблюдательных исследований, 244 109 случаев переломов), показано [54], что использование ИПП увеличивает риск переломов бедра (ОР 1,26, 95% ДИ 1,16–1,36), перелома позвоночника (ОР 1,58, 95% ДИ 1,38–1,82) и переломов любой локализации (ОР 1,33, 95% ДИ 1,15–1,54). Сходные результаты получены и в последующем китайском метаанализе [55].

В популяционном общенациональном гнездовом исследовании «случай-контроль», проведенном в Южной Корее [56] с января 2006 г. по декабрь 2015 г., пациенты

с остеопорозными переломами ($n=59\ 240$) были сопоставлены с контрольной группой без переломов. Чем выше было совокупное применение ИПП, тем выше – риск остеопоротических переломов ($p < 0,001$). Риск остеопоротического перелома у пациентов, совокупный прием ИПП которых составлял более 1 года, был выше, чем у остальных (ОШ 1,42, 95% ДИ 1,32–1,52). Пациенты, которые регулярно использовали ИПП в течение последнего года, имели более высокий риск остеопоротического перелома, чем пациенты, принимавшие исключительно H_2 -гистаминоблокаторы (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,26–1,50).

В исследовании, проведенном в Тайване [57], было показано, что применение ИПП связано с повышенным риском остеопороза, перелома бедра и позвонка у пациентов, перенесших инсульт, соответственно ОР 1,79 ($p < 0,001$), 1,41 ($p = 0,039$) и 1,82 ($p < 0,001$).

Ряд экспериментальных работ посвящен отдельным препаратам из группы ИПП. Так, результаты индийского исследования [58] доказали негативное влияние применения пантопразола на уровни Ca^{2+} и Mg^{2+} , что может влиять на TRPM7 (канал меластатиноподобного переходного рецепторного потенциала 7) – опосредованное ремоделирование кости, оно является возможным механизмом развития остеопороза при использовании пантопразола. В экспериментальной работе китайских ученых длительное введение лансопразола вызывало симптомы остеопороза у мышей. Лансопризол вызывал повышение уровня кальция в остеобластах в зависимости от концентрации. Внутриклеточный кальций Ca^{2+} сохранялся в высокой концентрации, тем самым вызывая стресс эндоплазматического ретикулума, и индуцировал апоптоз остеобластов [59].

Необходимо отметить, что еще в мае 2010 г. FDA выпустило предупреждение о связи между использованием ИПП и повышенным риском переломов бедра, запястья и позвоночника [60, 61].

Патология почек

В ряде исследований была обнаружена связь между ИПП и возникновением заболеваний почек, таких как острый интерстициальный нефрит (ОИН), острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП) и терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН) [62]. В метаанализе ученых из Таиланда, в который были включены 4 когортных исследования и 5 исследований «случай-контроль» с участием около 2,6 млн пациентов [63], 534 003 (20,2%) из них принимали ИПП. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий риск ОПП (ОР 1,44, 95% ДИ 1,08–1,91; $p = 0,013$) и ХБП (ОР 1,36, 95% ДИ 1,07–1,72; $p = 0,012$). Более того, ИПП увеличивали риск ОИН (ОР 3,61, 95% ДИ 2,37–5,51; $p < 0,001$) и ТПН (ОР 1,42, 95% ДИ 1,28–1,58; $p < 0,001$).

Накопление ИПП или их метаболитов в интерстиции канальцев может вызвать клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к воспалительному ин-

фильтрату и ОИН, которые могут вызвать ОПП, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев, приводящие к ХБП и ТПН. Более того, длительное применение ИПП связано с гипомagneмией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов и последующему прогрессированию заболевания почек [63]. В экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что ИПП индуцируют синтез уремиического токсина кишечного происхождения индоксилсульфата за счет повышения уровня белка CYP2E1 в печени, что представляет собой вероятный биологический механизм, объясняющий связь использования ИПП с повышенным риском ХБП [64].

Острый интерстициальный нефрит. В исследовании «случай-контроль», проведенном в Новой Зеландии [65], пациенты, принимающие ИПП, имели значительно более высокий риск развития ОИН (ОШ 5,16, 95% ДИ 2,21–12,05). Связь между ИПП и развитием ОИН подтверждена в ряде ретроспективных анализов [66–69].

Острое повреждение почек. Риск развития ОПП у пациентов, принимающих ИПП, подтвержден в исследованиях «случай-контроль» [70, 71]. В канадском популяционном исследовании [72] пациентов в возрасте 66 лет и старше ($n=290\ 592$), принимавших ИПП, по сравнению контрольной группой были выше показатели ОПП (13,49 против 5,46 на 1 тыс. человеко-лет соответственно; ОР 2,52, 95% ДИ 2,27–2,79) и ОИН (0,32 против 0,11 на 1 тыс. человеко-лет; ОР 3,00, 95% ДИ 1,47–6,14).

В датском проспективном когортном исследовании [73], включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 30–84 лет, частота возникновения ОПП составила 2,2 на 1 тыс. человеко-лет во время эпизодов применения ИПП и 0,9 – во время контрольных эпизодов. Использование ИПП было связано со значительно повышенным риском ОПП (ОР 2,30, 95% ДИ 1,26–4,20).

В американском общенациональном когортном исследовании (21 643 пациента, из них 6 тыс., принимавших ИПП, и 15 643 – без ИПП) отмечено [74], что в когорте ИПП риск ОПП был в 2 раза выше, чем в контрольной группе (ОР 2,12, 95% ДИ 1,46–3,1).

В китайском метаанализе (7 обсервационных исследований, в общей сложности 513 696 случаев применения ИПП среди 2 404 236 участников) скорректированный ОР развития ОПП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,61 (95% ДИ 1,16–2,22) [75].

На основе базы данных FAERS китайские ученые выявили 19 522 ИПП-ассоциированных ОПП, которые, по-видимому, поражали больше пациентов среднего возраста, чем пожилых (53,04% против 33,94%). Женщины пострадали больше, чем мужчины (55,42% против 44,58%). Лансопризол показал более сильную связь с ОПП, чем другие ИПП (ОШ 20,8, 95% ДИ 20,16–21,46) [76]. Среднее время от применения ИПП до возникновения ОПП составило 23 дня [77].

В ретроспективном когортном исследовании в США [78] (всего 93 335 пациентов в когорте ОПП, из них 16 593 принимали ИПП) уровень заболеваемости ОПП был выше в группе принимавших ИПП по сравнению с не принимавшими ИПП (36,4 против 3,54 на 1 тыс. человеко-лет; $p<0,0001$), ОШ 4,35 (95% ДИ 3,14–6,04; $p<0,0001$).

В недавнем метаанализе (12 обсервационных исследований, которые включали 2 492 125 человек) объединенный скорректированный ОР продемонстрировал значительную положительную связь между терапией ИПП и риском ОПП (ОР 1,75, 95% ДИ 1,40–2,19; $p<0,001$) [79].

Хроническая болезнь почек. Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП, развитием ХБП и смертностью [80]. ХБП развилась у 19 311 из 76 462 пациентов. Из тех, у кого развилась ХБП, 24,4% принимали ИПП. Проспективный логистический анализ данных «случай-контроль» показал более высокие шансы развития ХБП (ОШ 1,10, 95% ДИ 1,05–1,16) и смертности (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,67–1,84) среди пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП.

Длительное популяционное когортное исследование (исследование риска атеросклероза – ARIC) показало [81], что принимавшие ИПП имели больший риск развития ХБП. Использование ИПП связано с возникновением ХБП с поправкой на демографические, социально-экономические и клинические переменные (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,96). Прием ИПП два раза в день (скорректированный ОР 1,46, 95% ДИ 1,28–1,67) был связан с более высоким риском, чем прием один раз в день (скорректированный ОР 1,15, 95% ДИ 1,09–1,21).

Американские ученые использовали национальные базы данных Департамента по делам ветеранов США [82] и сформировали когорту пациентов из 144 032 человек (125 596 пациентов, принимавших ИПП, и 18 436 – принимавших H_2 -гистаминоблокаторы). Ученые установили, что использование ИПП было связано с повышенным риском развития ХБП (1,26, 1,20–1,33) и снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² (ОР 1,26, 95% ДИ 1,20–1,33) по сравнению с H_2 -гистаминоблокаторами.

В ретроспективном анализе с использованием Стокгольмской базы данных измерений креатинина [83] сформированы группы принимавших ИПП ($n=105\ 305$) и H_2 -гистаминоблокаторы ($n=9578$). В группе ИПП отмечены повышенный риск удвоения уровня креатинина (ОР 1,26, 95% ДИ 1,05–1,51) и снижения СКФ (ОР 1,26, 95% ДИ 1,16–1,36). Применение ИПП также ассоциировалось с развитием терминальной стадии заболевания почек (ОР 2,40, 95% ДИ 0,76–7,58) и ОПП (ОР 1,30, 95% ДИ 1,00–1,69) по сравнению с группой принимавших H_2 -гистаминоблокаторы.

В популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване [84], использование ИПП было связано с увеличением риска ХБП у пациентов с сахарным диабетом в 1,52 раза (95% ДИ 1,40–1,65).

В ретроспективном когортном исследовании в США [78] у 84 600 пациентов в когорте ХБП, 14 514 из которых подвергались воздействию ИПП, уровень заболеваемости ХБП был выше в группе, принимавшей ИПП, чем в группе, не принимавшей ИПП (соответственно 34,3 против 8,75 на 1 тыс. человеко-лет; $p < 0,0001$). В скорректированных моделях ИПП были связаны с более высоким риском ХБП по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,12–1,28; $p < 0,0001$).

В испанском ретроспективном когортном исследовании [85] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 мес приема ИПП (ОР 1,78, 95% ДИ 1,39–2,25), высокие дозы ИПП повышали риск возникновения ХБП (ОР 1,92, 95% ДИ 1,00–6,19). В бразильском ретроспективном исследовании [86] выявлена связь между применением омега-3 и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34, 95% ДИ 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [87] проспективный анализ 462 421 участника британского биобанка. Авторы зарегистрировали 7031 случай ХБП за средний период наблюдения 8,1 года. Пациенты, регулярно принимавшие ИПП, имели на 37% более высокий риск развития ХБП, чем те, кто их не принимал (ОР 1,37, 95% ДИ 1,28–1,47). Прямое сравнение показало, что у принимавших ИПП риск ХБП был на 19% выше, чем у принимавших H_2 -гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [88] тайваньских ученых (6 829 905 участников из 10 обсервационных исследований) показано, что использование ИПП было значимо связано с повышенным риском ХБП (ОР 1,72, 95% ДИ 1,02–2,87; $p = 0,03$).

В метаанализ ученых из США [89] включены 5 исследований с участием 536 902 пациентов. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, объединенный коэффициент риска (ОР) ХБП или ТПН у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,33 (95% ДИ 1,18–1,51). Анализ заранее определенных подгрупп (стратифицированный по статусу ХБП или терминальной стадии заболевания почек) продемонстрировал совокупный ОР 1,22 (95% ДИ 1,14–1,30) для связи между использованием ИПП и ХБП и 1,88 (95% ДИ 1,71–2,06) – для связи между использованием ИПП и ТПН соответственно. Однако не было выявлено связи между использованием H_2 -гистаминоблокаторов и ХБП с совокупным ОР 1,02 (95% ДИ 0,83–1,25). По сравнению с применением H_2 -гистаминоблокаторов совокупный ОР ХБП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,29 (95% ДИ 1,22–1,36).

В исследовании «случай-контроль» с использованием Тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования [90] использование ИПП увеличивало частоту возникновения ТПН (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,71–2,06) у пациентов с заболеваниями почек. В американском когортном исследовании [91] пациенты, получавшие ИПП, имели значительно повышенный риск удвоения уровня креатинина в сыворотке (ОР 1,53, 95% ДИ 1,42–1,65), снижения СКФ $> 30\%$ (ОР 1,32, 95% ДИ 1,28–1,37) и развития ТПН (ОР 1,96, 95% ДИ 1,21–3,18).

Нефролитиаз. Гипомагниемия и гипоцитратурия, связанные с воздействием ИПП, могут способствовать риску образования камней в почках [92].

В ретроспективном когортном американском исследовании (465 891 пациент) отмечено [93], что применение ИПП было связано с образованием камней в почках в нескорректированном анализе (ОР 1,74, 95% ДИ 1,67–1,82) и сохранялось в скорректированном анализе (ОР 1,46, ДИ 1,38–1,55). Международная группа ученых провела поиск когортных исследований или исследований «случай-контроль», оценивающих связь между лечением ИПП и риском образования камней, которые были опубликованы до 31 октября 2022 г. Всего было найдено 550 исследований [94]. Вероятность образования камней в моче была выше у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,74–2,52; $p < 0,00001$).

Исследование, проведенное китайскими учеными [95], было направлено на изучение связи между применением ИПП и образованием камней в почках у взрослых в США. Авторы провели анализ данных о 27 075 пациентах, имеющих полную информацию об использовании ИПП и наличии камней в почках в анамнезе. Многовариантный логистический регрессионный анализ выявил значительную связь между применением ИПП и образованием камней в почках (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,07–1,60) с увеличением распространенности камней в почках на 4% за каждый дополнительный год применения ИПП ($p < 0,001$). Аналогичным образом использование ИПП было значимо связано с рецидивированием камней в почках (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,04–2,13), при этом частота рецидивов камней в почках увеличивалась на 7% за каждый дополнительный год применения ИПП ($p < 0,001$).

Сотрудники университета штата Калифорния (США) получили данные, свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП по сравнению с H_2 -гистаминоблокаторами: увеличение риска развития ХБП в 28,4 раза (95% ДИ 12,7–63,5), ОПП – в 4,2 раза (95% ДИ 2,8–6,3), ТПН – в 35,5 раза (95% ДИ 5,0–250,0), ухудшения функции почек неустановленной этиологии в 8 раз (95% ДИ 5,0–13,0), нефролитиаза – в 2,8 раза (95% ДИ 1,3–6,0). Суммарная частота нежелательных реакций со стороны почек составила 5,6% от общего числа сообщений о нежелательных реакциях при «монотерапии» ИПП и 0,7% – от сообщений о «монотерапии» H_2 -гистаминоблокаторами (ОШ 8,6, 95% ДИ 6,6–11) [96]. Исследователи отмечают, что H_2 -гистаминоблокаторы менее эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, чем ИПП, но их можно рассматривать как альтернативу для пациентов с высоким риском развития почечного и электролитного дисбаланса [96].

Заключение

В рамках обзора рассмотрены вероятные побочные эффекты при долгосрочном применении ИПП: развитие инфекций, повышенный риск переломов и патология почек. Связь с развитием данных эффектов не отри-

цается и не подвергается сомнению в последних обзорах [7–10, 12]. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H₂-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [22, 32, 43, 47, 56, 82, 83, 87, 89, 96].

При наличии показаний к длительному назначению ИПП в соответствии с клиническими рекомендациями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд дру-

гих) следует проводить мониторинг, направленный на выявление побочных эффектов.

Статью о возможных побочных эффектах долгосрочной терапии ИПП читайте в следующем номере (№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

1. 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> Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;(4):81-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231> (in Russian)
2. 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 Truhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical analysis in general medicine*. 2020;(2):29-39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015 (in Russian).
3. 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> Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019;(2):10-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870> (in Russian).
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. 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).
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. 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).
6. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol* 2019;(9):1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142
7. 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
8. 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
9. 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/zxado09
10. 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
11. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus* 2021;13(1):e12759. DOI: 10.7759/cureus.12759
12. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:182-96. DOI: 10.5056/jnm18001
13. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton Pump Inhibitors: Risks and Rewards and Emerging Consequences to the Gut Microbiome. *Nutr Clin Pract* 2018;33(5):614-24. DOI: 10.1002/ncp.10181
14. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T et al. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion* 2018;97(2):195-204. DOI: 10.1159/000481813
15. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P et al. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm* 2021;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. DOI: 10.24926/iip.v12i1.3439
16. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10(4):264-71. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002
17. Kochan TJ, Foley MH, Shoshiev MS et al. Updates to Clostridium difficile Spore Germination. *J Bacteriol* 2018;200(16):e00218-18. DOI: 10.1128/JB.00218-18
18. Wetzel D, McBride SM. The impact of pH on Clostridioides difficile sporulation and physiology. *Appl Environ Microbiol* 2020;86(4):e02706-e02719. DOI: 10.1128/AEM.02706-19
19. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021;(27):697-703. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.01.008
20. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(35):6500-15. DOI: 10.3748/wjg.v23.i35.6500
21. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis* 2021;72(12):e1084-e1089. DOI: 10.1093/cid/ciaa1857
22. 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):781-8. DOI: 10.5009/gnl16568
23. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011;(2):17-26. DOI: 10.4292/wjgpt.v2.i3.17
24. Wang CH, Li CH, Hsieh R et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(3):163-72. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577820
25. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2020;32(5):292-9. DOI: 10.1093/intqhc/mzaa041
26. Xun X, Yin Q, Fu Y et al. Proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: an updated meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2022;56(5):524-32. DOI: 10.1177/10600280211039240
27. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(3):337-44. DOI: 10.1586/ecp.12.20

28. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004
29. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016 Nov 15;355:i5813. DOI: 10.1136/bmj.i5813
30. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(7):1332-8. DOI: 10.1111/jgs.15385
31. Ble A, Zirk-Sadowski J, Masoli JA. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(12):2428-9. DOI: 10.1111/jgs.15637
32. 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
33. Charpiat B, Bleyzac N, Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Investig* 2020;40(10):897-9. DOI: 10.1007/s40261-020-00963-x
34. Fatima K, Almas T, Lakhani S et al. The use of proton pump inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis* 2022;(7):37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037
35. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020;115(10):1707-15. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798
36. Li GF, An XX, Yu Y et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2021;70(9):1806-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323366
37. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(9):1845-54.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
38. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR et al. Proton Pump Inhibitors: Current Use and the Risk of Coronavirus Infectious Disease 2019 Development and its Related Mortality. Meta-analysis. *Arch Med Res* 2021;52(6):656-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.004
39. Yan C, Chen Y, Sun C et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis* 2022;75(1):10-5. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.074
40. Pranata R, Huang I, Lawrensia S et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep* 2021;73(6):1642-9. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x
41. Kamal F, Khan MA, Sharma S et al. Lack of Consistent Associations Between Pharmacologic Gastric Acid Suppression and Adverse Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2021;160(7):2588-90.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.028
42. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M et al. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34(2):137-41. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002013
43. 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
44. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10733. DOI: 10.3390/ijms231810733
45. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(Suppl. 2):S2-4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44
46. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(9):1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571
47. 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(6):519-26. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007
48. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS et al.; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1361-9. DOI: 10.1038/ajg.2012.200
49. Arj A, Razavi Zade M, Yavari M et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis* 2016;19(9):864-8. DOI: 10.1111/1756-185X.12866
50. Hussain MS, Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021;33(5):567-79. DOI: 10.1515/jbcp-2021-0203
51. Zhang X, Adebayo AS, Wang D et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res* 2023;38(2):326-34. DOI: 10.1002/jbmr.4754
52. Poly TN, Islam MM, Yang HC et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2019;30(1):103-14. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y
53. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106(7):1209-18. DOI: 10.1038/ajg.2011.113
54. Zhou B, Huang Y, Li H et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(1):339-47. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x
55. Liu J, Li X, Fan L et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci* 2019 Feb 1;218:213-23. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058
56. 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
57. Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2018;29(1):153-62. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2
58. Desai BV, Qadri MN, Vyas BA. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(1):35-41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3
59. Cheng Z, Liu Y, Ma M et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med* 2022;28(1):21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x
60. Sobel RE, Bate A, Marshall J et al. Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(3):332-9. DOI: 10.1002/pds.4392
61. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol* 2019;114(2):360-1. DOI: 10.14309/ajg.000000000000053
62. 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(4):497-507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
63. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):331-42. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
64. Lu S, Zhao J, Chen X et al. Proton pump inhibitor-induced risk of chronic kidney disease is associated with increase of indoxyl sulfate synthesis via inhibition of CYP2E1 protein degradation. *Chem Biol Interact* 2022 Dec 1;368:110219. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110219
65. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014;86(4):837-44. DOI: 10.1038/ki.2014.74
66. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1441-6. DOI: 10.1093/ndt/gfh137
67. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):597-604. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.004
68. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;(11):381-5. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x
69. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheste AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(6):819-23. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x

70. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013;(14):150. DOI: 10.1186/1471-2369-14-150
71. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K et al. Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study. *BMJ Open* 2021;11(2):e041543. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041543
72. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3(2):E166-E171. DOI: 10.9778/cmajo.20140074
73. Svanström H, Lund M, Melbye M, Pasternak B. Use of proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury among patients with rheumatoid arthritis: cohort study. *Drug Saf* 2018;41(8):817-26. DOI: 10.1007/s40264-018-0663-1
74. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW. Risk of acute kidney injury in patients with HIV receiving proton pump inhibitors. *J Comp Eff Res* 2019;8(10):781-90. DOI: 10.2217/ce-2019-0017
75. Yang Y, George KC, Shang WF et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* 2017;(11):1291-9. DOI: 10.2147/DDDT.S130568
76. Chen G, Ning LJ, Qin Y et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: A real-world analysis of post-marketing surveillance data. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(1):156-62. DOI: 10.1111/jgh.15151
77. Wu B, Li D, Xu T et al. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep* 2021;11(1):3690. DOI: 10.1038/s41598-021-83099-y
78. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy* 2019;39(4):443-53. DOI: 10.1002/phar.2235
79. Han CT, Islam MM, Poly TN et al. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med* 2023;12(7):2467. DOI: 10.3390/jcm12072467
80. Arora P, Gupta A, Golzy M et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):112. DOI: 10.1186/s12882-016-0325-4
81. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176(2):238-46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
82. 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(6):1482-94. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021
83. 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(3):702-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
84. Yang H, Juang SY, Liao KF. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;147:67-75. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.11.019
85. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M et al. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One* 2018;13(10):e0204231. DOI: 10.1371/journal.pone.0204231
86. Guedes JVM, Aquino JA, Castro TLB et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One* 2020;15(3):e0229344. DOI: 10.1371/journal.pone.0229344
87. 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 Nov 10;13:949699. DOI: 10.3389/fphar.2022.949699
88. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med* 2023;12(6):2262. DOI: 10.3390/jcm12062262
89. 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
90. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ et al. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3363 DOI: 10.1097/MD.0000000000003363
91. Xie Y, Bowe B, Li T et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(10):3153-63. DOI: 10.1681/ASN.2015121377
92. Sui W, Miller NL, Gould ER et al. Proton pump inhibitors use and risk of incident nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2022;50(4):401-9. DOI: 10.1007/s00240-022-01326-1
93. Simonov M, Abel EA, Skanderson M et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(1):72-9.e21. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.053
94. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A et al. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl* 2022;94(4):507-14. DOI: 10.4081/aiua.2022.4.507
95. Liu W, Wang J, Wang M et al. Association of proton pump inhibitor use with risk of kidney stones: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2018). *BMJ Open* 2023;13(10):e075136. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075136
96. 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(1):2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7

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: 11.12.2023

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: 11.12.2023

Accepted: 21.12.2023