

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2024

Шептулин А.А.<sup>1</sup>, Кириловский А.А.<sup>2</sup>, Кириловская К.С.<sup>1</sup>

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА: НАСКОЛЬКО ОНИ РЕАЛЬНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>АО «Семейный доктор», Москва, Россия

*В представленной статье обсуждается риск возникновения побочных эффектов при применении ингибиторов протонного насоса (ИПН): инфекционных осложнений (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, Clostridium difficile-ассоциированная болезнь, спонтанный бактериальный перитонит, внебольничная пневмония), рак желудка, инфаркт миокарда, гипомagnesемия, дефицит железа и витамина B<sub>12</sub>, поражение почек, переломы костей, деменция, болезнь Альцгеймера. Анализ литературы свидетельствует о слабой причинной связи возникновения данных заболеваний с приемом ИПН. Тем не менее необходимо стремиться к назначению данных препаратов в минимальной эффективной дозе и возможно более короткое время.*

**Ключевые слова:** ингибиторы протонного насоса; побочные эффекты; безопасность применения.

**Для цитирования:** Шептулин А.А., Кириловский А.А., Кириловская К.С. Побочные эффекты ингибиторов протонного насоса: насколько они реальны в клинической практике? *Клиническая медицина*. 2024;102(1):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-57-61>

**Для корреспонденции:** Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

Arkadiy A. Sheptulin<sup>1</sup>, Kirilovsky A.A.<sup>2</sup>, Kirilovskaya K.S.<sup>1</sup>

## SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS: HOW REAL ARE THEY IN CLINICAL PRACTICE?

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Family Doctor, Moscow, Russia

*The presented article discusses the risk of side effects when using proton pump inhibitors (PPI): infectious complications (small intestinal bacterial overgrowth, Clostridium difficile-associated disease, community-acquired pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis), stomach cancer, myocardial infarction, hypomagnesemia, iron and vitamin B<sub>12</sub> deficiency, kidney damage, bone fractures, dementia, Alzheimer's disease. An analysis of the literature indicates a weak causal relationship between the occurrence of these diseases and the use of PPI. Nevertheless, it is necessary to strive for the appointment of these drugs in the minimum effective dose and for as short a time as possible.*

**Keywords:** proton pump inhibitors; side effects; safety of application

**For citation:** Sheptulin A.A., Kirilovsky A.A., Kirilovskaya K.S. Side effects of proton pump inhibitors: how real are they in clinical practice? *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):57–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-57-61>

**For correspondence:** Arkady A. Sheptulin — e-mail: [arkalshep@gmail.com](mailto:arkalshep@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 30.08.2023

Accepted 26.09.2023

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) широко применяются в повседневной клинической практике для лечения кислотозависимых заболеваний (язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии), синдрома Золлингера–Эллисона, для профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы такие препараты этой группы, как омепразол, лансопразол, декслансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол.

Если короткие курсы терапии данными лекарственными средствами считаются вполне безопасными, то длительный прием этих препаратов в течение нескольких месяцев и даже лет несет с собой риск различных побочных эффектов, в связи с чем в литературе появились такие термины, как «избыточный прием» (overuse) и «уход от применения» (deprescribing), представляющий собой ступенчатое снижение дозы ИПН вплоть до полной отмены, если больной больше не нуждается в их длительном приеме [1]. Ниже будут рассмотрены основные побочные эффекты, которые связываются с применением ИПН.

В первую очередь следует остановиться на инфекционных осложнениях. Как известно, соляная кислота оказывает бактерицидное действие, препятствуя размножению различных бактерий. Гипохлоргидрия, возникающая при лечении ИПН (а прием одной стандартной дозы данных препаратов поддерживает показатели внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 15–21 ч [2]), может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, под которым понимается количественное повышение содержания бактерий в тощей кишке > 10<sup>4</sup> колониестимулирующих единиц (КОЕ)/мл и в подвздошной кишке > 10<sup>7</sup> КОЕ/мл, а также качественное изменение состава микрофлоры тонкой кишки со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов. СИБР в тонкой кишке диагностируют по результатам посева аспирата тощей кишки, в котором обнаруживается увеличение содержания бактерий (> 10<sup>5</sup> КОЕ/мл), а также неинвазивных водородных дыхательных тестов с глюкозой и лактулозой. Способность ИПН вызывать СИБР в тонкой кишке подтверждена многочисленными исследованиями, а также данными нескольких метаанализов и систематических обзоров [3, 4].

Показана связь между приемом ИПН и развитием *Clostridium difficile* (CD) ассоциированной болезни, которая подтверждается высеиванием культуры бактерий, а также иммуноферментным методом, выявляющим токсины А и В этих микроорганизмов. Так, E.G. McDonald и соавт. [5] определяли у 754 больных с CD-ассоциированной болезнью частоту рецидивов этой инфекции в течение 90 дней после ее успешного лечения на фоне продолжающегося приема ИПН. Относительный риск возникновения рецидивов инфекции CD оказался повышенным. Метаанализ 39 исследований свидетельствовал о наличии статистически значимой ассоциации между приемом ИПН и развитием данной инфекции. При этом риск развития ее рецидивов на фоне продолжающегося приема ИПН был также повышен [6].

8 метаанализов и систематических обзоров исследований, проведенных с 2000 по 2020 г. в США, Канаде, европейских странах и Азии, подтвердили достоверную связь между приемом ИПН и возникновением инфекции CD. В 2017 г. об этом официально заявило Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [7].

К инфекционным осложнениям, которые могут возникать при применении ИПН у пациентов с циррозом печени, протекающим с асцитом, относят спонтанный бактериальный перитонит, ключевую роль в развитии которого играет транслокация бактерий из кишечника в асцитическую жидкость. Два метаанализа продемонстрировали двух- и трехкратное повышение риска возникновения спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени, осложненном асцитом, что, однако, не было подтверждено другими авторами [8].

Значение приема ИПН в развитии внебольничной пневмонии оценивается противоречиво. Опубликованы результаты когортных исследований, метаанализы, исследования в режиме «случай–контроль», которые

свидетельствуют о повышенном риске развития внебольничной пневмонии у пациентов, получающих ИПН, обусловленном, предположительно, бактериальным обсеменением желудочного содержимого и его попаданием в бронхиальное дерево. Однако другие исследования не подтвердили наличие ассоциации между приемом ИПН и возникновением внебольничной пневмонии [8].

Систематический обзор и метаанализ 14 исследований показал, что прием ИПН ассоциируется со статистически достоверным повышением риска заболеваемости инфекцией COVID-19, неблагоприятным течением этого заболевания, более высокими показателями смертности [9].

Метаанализ 16 исследований, включавших 1920 пациентов, длительно получавших ИПН, показал, что у таких больных отмечается *повышение уровня гастрина*, который стимулирует пролиферацию энтерохромафинных клеток, вызывая их гиперплазию и потенциально увеличивая риск развития нейроэндокринных опухолей [10]. Гипергастринемия при приеме ИПН определяет и «*феномен рикошета*» — повышение секреции соляной кислоты выше исходного уровня при резком прекращении приема ИПН [8].

Большое число работ было посвящено возможной связи приема ИПН с повышенным риском возникновения *рака желудка*. Метаанализ, включавший 11 наблюдательных исследований, позволил сделать заключение, что ИПН увеличивают вероятность развития рака желудка [11]. Н. Guo и соавт. [12] провели систематический обзор и метаанализ 24 исследований, включавших 8 066 349 человек, разделенных на 2 группы — получавших и не получавших ИПН. У получавших ИПН относительный риск развития рака желудка был более высоким, чем у не получавших. При этом достоверная положительная корреляция была отмечена между приемом ИПН и риском развития некардиального рака желудка. В отношении риска развития колоректального рака какой-либо зависимости от приема ИПН выявлено не было.

Метаанализ 18 исследований (4 348 905 пациентов) свидетельствовал о том, что длительный прием ИПН достоверно повышает частоту некардиального рака желудка и незначительно увеличивает риск развития рака кардиального отдела [13]. N. Brusselaers и соавт. [14] наблюдали 797 067 пациентов, получавших ИПН не менее 180 дней. При этом определялся стандартизированный риск заболеваемости (СРЗ, standardized incidence ratio, SIR). СРЗ раком желудка был повышен более чем в 3 раза как у мужчин, так и у женщин и в разных возрастных группах, но особенно у пациентов моложе 40 лет (СРЗ = 22,76). Повышенный риск касался как рака субкардиального отдела, так и рака других отделов желудка.

Вместе с тем не во всех работах была отмечена повышенная частота рака желудка при приеме ИПН. Так, в уже упоминавшемся метаанализе 16 исследований [10] у *Helicobacter pylori*-позитивных больных, получавших ИПН, была больше выражена атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка, но ни одного случая развития опухоли обнаружено не было.

По мнению некоторых авторов, существует определенная предубежденность (*bias*) в оценке случаев развития рака желудка. ИППН часто назначаются больным с синдромом диспепсии, среди которых встречаются пациенты, у которых под маской синдрома диспепсии протекает рак желудка. Такая ситуация обозначается как «обратная причинно-следственная связь» (*inverse causality*) [15]. Сказанное подтверждается данными о связи относительного риска возникновения рака желудка с продолжительностью приема ИППН. При длительности лечения менее 1 года он составил 6,33, а при продолжительности приема более 3 лет — 1,25 [13]. Таковую диспропорцию можно объяснить только тем, что в момент назначения ИППН у части больных уже был рак желудка.

Спорной остается связь между приемом ИППН и риском развития *основных сердечно-сосудистых осложнений* (*major adverse cardiovascular events, MACE*). С.-J. Shih и соавт. [16] наблюдали 126 367 больных, принимавших ИППН, и такое же число пациентов, не получавших эти препараты. Через 120 дней наблюдения относительный риск развития *инфаркта миокарда* в первой группе оказался в 1,58 раза выше, чем во второй. При этом однако число больных, которых нужно было пролечить ИППН, чтобы у 1 пациента возник инфаркт миокарда, составило 4357 человек. Предполагают, что ИППН повышают риск инфаркта миокарда за счет неблагоприятного действия на клетки эндотелия коронарных сосудов [17]. В свою очередь, D. Jeridi и соавт. [18] провели метаанализ 10 исследований, включавших 53 302 пациента, который показал, что ИППН не повышают частоту инфарктов, инсультов и смерти от основных сердечно-сосудистых осложнений.

Отдельно рассматривается вопрос о совместном приеме антитромбоцитарного препарата клопидогрела и ИППН, которые назначаются с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений. При совместном приеме этих препаратов нарушается образование активных метаболитов клопидогрела вследствие его конкуренции с ИППН за систему цитохрома P450. У 131 412 больных, перенесших чрескожные вмешательства на коронарных артериях, оценивалась частота инфаркта миокарда и других основных сердечно-сосудистых осложнений. При этом было отмечено, что при совместном приеме ИППН и клопидогрела риск возникновения данных осложнений был достоверно выше, чем у пациентов, получавших только клопидогрел [18]. В то же время метаанализ 3 рандомизированных контролируемых исследований и 4 когортных исследований, включавших 9932 пациентов, не выявил различий в частоте основных сердечно-сосудистых осложнений у больных, получавших монотерапию клопидогрелом и клопидогрел в сочетании с ИППН [19].

Ряд работ был посвящен возможности развития *печеночной энцефалопатии* при приеме ИППН больными циррозом печени. Систематический обзор и метаанализ 10 исследований показал, что у пациентов с циррозом печени, принимавших ИППН, риск развития печеночной энцефалопатии был выше, чем у непринимавших. Особенно высоким был этот риск у больных, перенесших операцию

трансъюгулярного портосистемного шунтирования [20]. Y.-C. Kuan и соавт. [21] наблюдали 13 195 пациентов с декомпенсированным циррозом печени и установили, что риск развития печеночной энцефалопатии зависел от длительности приема ИППН. Особенно высоким он оказался в тех случаях, когда она превышала 28 дней.

Большое число исследований было посвящено *поражению почек* при приеме ИППН. Так, S. Nochaiwong и соавт. [22] провели систематический обзор и метаанализ, касающиеся риска развития при приеме ИППН острого повреждения почек (*acute kidney injury*), острого интерстициального нефрита, хронической болезни почек (*chronic kidney disease*), последней стадии болезни почек (*end-stage renal disease*). В систематический обзор и метаанализ были включены 4 когортных исследования и 5 исследований в режиме «случай–контроль», включавших в себя 2,6 млн пациентов, из которых 534 003 больных получали ИППН. Авторы обнаружили, что у больных, принимавших ИППН, по сравнению с непринимавшими отмечался достоверно более высокий риск возникновения острого повреждения почек, хронической болезни почек, острого интерстициального нефрита и последней стадии болезни почек. При этом авторы подчеркнули, что данные выводы были сделаны на основании наблюдательных исследований, что определило их невысокую доказательную базу. Повышенный риск развития острого повреждения почек, острого интерстициального нефрита и хронической болезни почек у больных, принимавших ИППН, по сравнению с непринимавшими был отмечен и другими авторами [23–26]. При этом, однако, было подчеркнуто, что уровень доказательности связи острого повреждения почек и хронической болезни почек с приемом ИППН был невысоким, а причина изменений, возникающих в почках, осталась неустановленной [27, 28].

У больных, принимающих ИППН, изучалось также нарушение поступления в организм ряда веществ. Так, у этих пациентов был отмечен риск возникновения *гипомагниемии*, связанный с недостаточным всасыванием магния в кишечнике, обусловленным нарушением экспрессии белков-транспортёров, а также изменением состава микробиоты на фоне приема ИППН [29].

Как известно, поступающее с пищей железо является трехвалентным ( $Fe^{3+}$ ). Оно всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки после превращения в двухвалентное железо ( $Fe^{+2}$ ), которое осуществляется в присутствии соляной кислоты. Снижение ее секреции под действием ИППН потенциально может привести к *нарушению всасыванию железа* и развитию железодефицитной анемии. Однако опубликованные в литературе данные носят противоречивый характер, и в большинстве работ оно не считается клинически значимым [8].

Гипохлоридрия, возникающая при применении ИППН, может приводить к нарушению связывания внутреннего фактора Касла с витамином  $B_{12}$ . Было показано, что прием ИППН в течение 2 лет и более, особенно в высоких дозах, повышает риск развития  $B_{12}$ -дефицитной анемии [30]. Систематический обзор свидетельствовал о том, что у больных, длительно получающих ИППН,

возникают достоверные изменения биомаркеров, указывающих на дефицит витамина В<sub>12</sub>, а именно повышение концентрации гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в крови [31]. В то же время, W.P.J. den Elzen и соавт. [32] обнаружили, что уровень витамина В<sub>12</sub> в крови, а также объем эритроцитов у больных старше 65 лет, принимавших ИПН свыше 3 лет, достоверно не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе.

Результаты исследований в режиме «случай–контроль» и данные метаанализов позволили сделать заключение, что пациенты, принимающие длительное время высокие дозы ИПН, характеризуются повышенной хрупкостью костной ткани с нередким возникновением *переломов* (в частности, бедренной кости). Факторами, приводящими к развитию переломов при приеме ИПН, могут быть гипергастринемия, снижение всасывания кальция и магния, нарушение выработки паратгормона [33].

В некоторых работах изучалась связь приема ИПН с развитием *деменции и болезни Альцгеймера*. Как известно, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается накопление в ткани головного мозга протеина амилоидбета. Указанный протеин разрушается в кислых лизосомах, которые ацидифицируются протонными помпами. Существует точка зрения, что при приеме ИПН лизосомы становятся менее ацидофильными, и их способность разрушать данный протеин нарушается. Однако опубликованные в литературе данные, касающиеся возможной ассоциации болезни Альцгеймера с приемом ИПН, оказались противоречивыми. С одной стороны, есть работы, свидетельствующие о том, что прием ИПН может повышать риск развития деменции. С другой стороны, отмечается, что этот риск при приеме ИПН может даже снижаться [8]. Метаанализ 6 когортных исследований показал отсутствие различий в частоте болезни Альцгеймера и деменции у больных, получавших и не получавших ИПН [34].

В целом было отмечено, что связь с приемом ИПН таких заболеваний, как переломы костей, инфекции желудочно-кишечного тракта, внебольничная пневмония, рак желудка, поражение почек, гипомagneмизм, дефицит железа и витамина В<sub>12</sub>, является слабой [8].

Известный американский гастроэнтеролог М.Ф. Ваезу, много занимавшийся применением ингибиторов протонного насоса, пришел в итоге к следующему заключению: «Анализ осложнений, приписываемых ИПН, проведенный с помощью оценки критериев, свидетельствующих о наличии причинной связи, показал, что умеренная положительная связь существует лишь между приемом ИПН и развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (включая *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь. Связь между приемом ИПН и возникновением остальных осложнений оказалась слабой и обусловленной главным образом изъянами дизайна исследования...». «Стоит на минутку сделать шаг назад и оценить создавшуюся ситуацию. Мы рекомендуем руководствоваться здравым смыслом (common-sense approach). Больные, у которых есть строгие показания, должны принимать ИПН в наи-

более низкой эффективной дозе и максимально короткое время. Обращаемся к исследователям, прессе, редакторам медицинских и научных журналов с просьбой не нагнетать «эпидемию страха» и не публиковать непроверенные данные и результаты исследований низкого качества. Причинная связь большинства побочных эффектов с приемом ИПН слаба и несущественна» [35].

Таким образом, завершая обзор литературы, посвященной связи различных заболеваний с приемом ИПН, можно сделать заключение о том, что в большинстве случаев она оказывается слабой. Тем не менее необходимо стремиться к назначению больным минимально эффективной дозы данных препаратов и, по возможности, к переводу пациентов с их постоянного приема на режим приема «по требованию». Это позволит минимизировать риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом ИПН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Turner J.P., Thompson W., Reeve E., Bell J.S. Deprescribing proton pump inhibitors. *Aust. J. Gen. Pract.* 2022;51(11):845–848. DOI: 10.31128/AJGP-07-22-649
2. Strand D.S., Kim D., Peura D.F. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15
3. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J. Gastroenterol.* 2015;21(22):6817–6819. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6817
4. Kiecka A., Szczanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol. Rep.* 2023;75(4):791–804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x
5. McDonald E.G., Milligan J., Frenette C., Lee T.C. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern. Med.* 2015;175(5):784–791. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.4
6. Kwok C.S., Arthur A.S., Anibueze C.I., Sungh S., Cavalkazzi R., Loke Y.K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(7):1011–1019. DOI: 10.1038/ajg.2012.108
7. Tawam D., Baladi M., Jungsuwadee P., Earl G., Han J. 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
8. Haastrup P.F., Thompson W., Sondergaard J., Jarbol D.E. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114–121. DOI: 10.1111/bcpt.13023
9. Fatima K., Almas T., Lakhani S. Jahangir A., Ahmed A. Siddiqui A. et al. The use of proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022;7(3):37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037
10. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42(6):649–663. DOI: 10.1111/apt.13324
11. Ahn J.S., Eom C.-S., Jeon C.S., Park S.M. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(16):2560–2568. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2560
12. Guo H., Zhang R., Zhang P. Chen Z., Hua Y., Huang X., Li X. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1129948. DOI: 10.3389/fphar.2023.1129948
13. Gao H., Li L., Geng K., Teng C., Chen Y., Chu F., Zhao Y. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(49):e32228. DOI: 10.1097/MD.00000000000032228

14. Brusselsaers N., Wahlin K., Engstrand L., Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017739
15. Crafa P., Franceschi M., Rodrigues-Castro K.I., Franzoni L., Russo M., Brandimarte G. et al. PPIs and gastric cancer: any causal relationship? *Biomed*. 2023;94(3):e2023096. DOI: 10.23750/abm.v94i3.14105
16. Shih C.-J., Chen Y.-T., Ou S.-Y., Li S.-Y., Chen T.-J., Wang S.-J. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2014;177(1):292–297. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036
17. Ariel H., Cooke J.P. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debakey Cardiovasc. J*. 2019;15(3):214–219. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-21418
18. Lee D., Kim J.S., Kim B.J., Shin S.Y., Kim D.B., Ahn H.S. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e27411. DOI: 10.1097/MD.00000000000027411
19. Han Y.-Y., Li Z.-X., Duan R. Efficacy and safety of proton pump inhibitors combined with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021;22(1):167–174. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.296
20. Shi D., Zhou Z., Dai Y., Pan X., Cao Q. Proton pump inhibitor therapy and hepatic encephalopathy risk in cirrhotic patients: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Drug Investig*. 2019;39(9):847–856. DOI:10.1007/s40261-019-00810-8
21. Kuan Y.-C., Huang K.-W., Lin C.-L., Luo J.-C., Kao C.-H. Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis. *J. Clin. Med*. 2019;8(8):1108. DOI: 10.3390/jcm8081108
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Koyratkason K., Chasai C., Noppakun K. 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):331–342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
23. Hart E., Dunn T.E., Feuerstein S., Jacobs D.M. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2019;39(4):443–453. DOI: 10.1002/phar.2235
24. Morschel C.F., Mafra D., Carraro Eduardo J.C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J. Bras. Nefrol*. 2018;40(3):301–306. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021
25. Schiff H., Al-Nemnem E., Lang S.M. Proton-pump inhibitors and chronic kidney disease: Hidden consequences of an inappropriate drug use? *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2020;31(2):312–319. DOI: 10.4103/1319-2442.284005
26. Guedes J.V.M., Aquino J.A., Castro T.L.B., de Morais F.A., Baldoni A.O., Belo V.S., Otoni A. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229344 DOI: 10.1371/journal.pone.0229344
27. Kamal F., Khan M.A., Molnar M.Z., Howden C.W. The association between proton pump inhibitor use with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018;52(6):468–476. DOI: 10.1097/MCG.000000000000103528
28. Cheema E. Investigating the association of proton pump inhibitors with chronic kidney disease and its impact on clinical practice and future research: a review. *J. Pharm. Policy Pract*. 2019;12:6. DOI: 10.1186/s40545-019-0167-0
29. Gommers L.M.M., Hoenderop J.G., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2022;235(4):e13846. DOI: 10.1111/apha.13846
30. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435–2442. DOI: 10.1001/jama.2013.280490
31. Swarnakari K.M., Bai M., Manoharan M.P., Raja R., Jamil A., Csendes D. et al. The effects of proton pump inhibitors in acid hypersecretion-induced vitamin B<sub>12</sub> deficiency: A systematic review (2022). *Cureus*. 2022;14(11):e31672. DOI: 10.7759/cureus.31672
32. den Elzen W.P.J., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souverein J.H.M., le Cessie S., Assendelft J., Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B<sub>12</sub> status in elderly individuals. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008;27(6):491–497. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x
33. Brigant S.J., Naciu A.V., Tabacco G., Cesareo R., Napoli N., Trimboli P. et al. Proton pump inhibitors and fractures in adults: A critical appraisal and review of the literature. *J. Endocrinol*. 2021;2021:8902367. DOI: 10.1155/2021/8902367
34. Li M., Luo Z., Yu S., Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14422. DOI: 10.1097/MD.00000000000014422
35. Vaezy M.F., Yang Y.-X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.047

Поступила 30.08.2023  
Опубликована 26.09.2023

#### Информация об авторах/Information about the authors

**Шептулин Аркадий Александрович** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Arkadiy A. Sheptulin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

**Кириловский Алексей Александрович** — врач-терапевт АО «Семейный доктор»

**Aleksey A. Kirilovsky** — physician at JSC “Family Doctor”

**Кириловская Ксения Сергеевна** — клинический ординатор кафедры общей врачебной практики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**Ksenia S. Kirilovskaya** — clinical resident of the Department of General Medical Practice of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)