

Статья поступила в редакцию 13.12.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-1-5-10

EDN: SOGMZA

Информация для цитирования:

Трухан Д.И., Филимонов С.Н. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ: В ФОКУСЕ ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ // Медицина в Кузбассе. 2024. №1. С. 5-10.

Трухан Д.И., Филимонов С.Н.Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия,
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Г. Новокузнецк, Россия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ: В ФОКУСЕ ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии.

Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами, как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний.

Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках данного обзора нами рассмотрено влияние длительного применения ИПП на дыхательную систему.

По сравнению с другими побочными эффектами, изменениям со стороны органов дыхания уделяется меньше внимания, однако повышенный риск развития внебольничной пневмонии при длительном применении ИПП признан вероятным. Для выяснения причинно-следственных механизмов связи ИПП с бронхообструктивными заболеваниями необходимы дополнительные проспективные исследования.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы; лекарственная безопасность; побочные эффекты; внебольничная пневмония; новая коронавирусная инфекция (COVID-19); бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких

Trukhan D.I., Filimonov S.N.Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS DURING LONG TERM USE: FOCUS ON THE RESPIRATORY ORGANS

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for treating acid-related diseases. In recent decades, the use of PPIs has increased exponentially.

For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of side effects should be taken into account. In recent years, a number of foreign reviews have been published that examine the associations between PPIs and a number of diseases/conditions.

We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to 12.01.2023. In this review, we examined the effect of long-term use of PPIs on the respiratory system.

Compared with other side effects, changes in the respiratory system have received less attention, but an increased risk of community-acquired pneumonia with long-term use of PPIs has been recognized as likely. Additional prospective studies are needed to elucidate the cause-and-effect mechanisms of the relationship between PPIs and broncho-obstructive diseases.

Key words: proton pump inhibitors; drug safety; side effects; community-acquired pneumonia; new coronavirus infection (COVID-19); bronchial asthma; chronic obstructive pulmonary disease

Важными составляющими рациональной фармакотерапии являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [1]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина — «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [2].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются безусловными лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний [3].

В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [4]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [5]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [3], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В описании первого представителя ИПП омепразола

в «справочнике Видаль» указывается, что редким побочным действием со стороны дыхательной системы может быть бронхоспазм.

Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включивший источники до 01.12.2023. В рамках данного обзора нами рассмотрены побочные эффекты длительного применения ИПП со стороны дыхательной системы.

Инфекции. Длительное применение ИПП связано с увеличением заболеваемости не только инфекцией *Clostridium difficile*, но и внебольничной пневмонией (ВП) и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Использование ИПП негативно влияет на микробиоту кишечника, которая необходима для уменьшения роста бактерий или укрепления иммунной системы [6, 7].

Внебольничная пневмония. Положительная связь между применением ИПП и повышенным риском ВП была установлена в нескольких исследованиях. Пациенты, длительно принимающие ИПП, могут подвергаться большему риску развития ВП вследствие повышенной бактериальной колонизации полости рта, гортани, пищевода, бронхолегочной системы и аспирации кислотолабильных патогенных бактерий [8].

По данным тайваньского метаанализа (всего 7643982 пациентов из 48 обсервационных и 10 рандомизированных клинических исследований), прием ИПП значительно увеличивает заболеваемость пневмонией (отношение шансов -ОШ 1,43; 95% ДИ 1,30–1,57) [9].

В другом тайваньском метаанализе (65590 пациентов из 7 обсервационных исследований) выявлена сильная корреляция между вероятностью развития ВП и длительным применением ИПП (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,30–2,66). Кроме этого, отмечена статистически значимая связь между применением ИПП и частотой госпитализаций (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,83–3,66) [10].

В метаанализе американских ученых [11] отмечено, что текущее использование 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.

В метаанализе ученых из Китая [12], включавшем 2098804 пациентов из 13 исследований, показал, что частота возникновения ВП была выше у принимавших ИПП, чем у тех, кто не принимал ИПП (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,22–1,53).

Систематический обзор и метаанализ (226769 случаев развития ВП среди 6351656 участников из 26 исследований) ученых из США [13] был посвящен риску ВП при амбулаторной терапии ИПП. Авторы наблюдали повышенный совокупный риск ВП при амбулаторной терапии ИПП (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,16–1,92; I² 99,2%). Этот риск увеличивался в течение первого месяца терапии (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,39–3,16), независимо от дозы ИПП или возраста

пациента. Применение ИПП также повышало риск госпитализации по поводу ВП (ОШ 1,61; 95% ДИ: 1,12, 2,31).

В британском популяционном исследовании [14] участвовали 160000 новых пользователей ИПП. Риск ВП в 1,67 раз (95% ДИ 1,55–1,79) был выше для пациентов, подвергшихся воздействию ИПП, чем для контрольной группы. В другом британском исследовании [15, 16] 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 = 75050), а также группа сравнения того же возраста и пола (n = 75050), не получавшие ИПП), прием ИПП связан с увеличением риска развития ВП (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,27–2,54).

В опубликованных в августе 2023 года результатах популяционного общенационального шведского исследования, проведенного в 2005–2019 годах, было 519152 пациентов с хотя бы одним эпизодом ВП [17]. За 15-летний период наблюдения произошло 307709 эпизодов 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 информационной базе данных PubMed, по ключевым словам: «COVID-19» и «proton pump inhibitors» на 11.12.2023 выявил 141 источник.

Французские ученые в своем обзоре отмечают, что наличие документально подтвержденных данных, 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, позволяет выдвинуть гипотезу, что пациенты, получающие ИПП, могут подвергаться большему риску заражения SARS-CoV-2 [18]. Были предложены различные причины связи ИПП и тяжести COVID-19, в том числе снижение защитного эффекта, связанного с гипохлоргидрией, повышенная выживаемость вируса SARS-CoV-2 в желудке, подавление иммунной системы и избыточный рост бактерий в кишечнике вследствие длительного подавления секреции соляной кислоты в желудке [19].

Исследователи из США 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 двукратном приеме ИПП [20]. В метаанализе [21] китайских ученых (16 исследований) у пациентов, принимавших ИПП, был выявлен значительно бо-

более высокий риск заражения SARS-CoV-2, чем у пациентов, не принимавших ИПП (относительный риск -ОР 1,94, 95% ДИ 1,59–2,36, $P < 0,0001$). В общенациональном обсервационном исследовании, включавшем все случаи SARS-CoV-2 ($n = 83224$), в Дании [22] 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 мета-анализ иорданских ученых [23] было включено 195230 человек из 6 обсервационных исследований. Было продемонстрировано, 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).

Мета-анализ китайских и американских ученых [24] включал 268683 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 мета-анализе индонезийских исследователей было включено 290455 пациентов из 12 исследований [25], отмечено, что использование ИПП ассоциировалось с увеличением комбинированного неблагоприятного исхода (ОР 1,85; 95% ДИ 1,13–3,03, $P = 0,014$). В американском мета-анализе 21285 пациентов из 9 обсервационных исследований [26] использование ИПП было связано с повышенным риском тяжелого заболевания (ОР 1,79; 95% ДИ 1,25–2,57) и ассоциировалось с повышенным риском общей 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 [27]. 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. В метаанализ южнокорейских исследователей [28] было включено в общей сложности 15 ретроспективных когортных исследований с 18109 случаями COVID-19. Применение ИПП было связано с тяжелыми исходами COVID-19 (ОР 1,53; 95% ДИ 1,20–1,95), тогда как использование H2-гистаминоблокаторов было связано со снижением заболеваемости (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,97).

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

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Опубликованные в текущем десятилетии несколько исследований предполагают наличие связи приема ИПП с развитием БА и ХОБЛ.

В тайваньском общенациональном исследовании «случай-контроль» [29], пациенты, которые принимали ИПП и у которых впервые возникла БА ($n = 20344$), были отнесены к когорте случаев и сопоставлены в соотношении 1 : 1 с контрольной группой, у которой впоследствии БА не развилась. Установлена значительная и дозозависимая связь между применением ИПП и риском развития БА. Скорректированные ОШ составили 1,24 (95% ДИ 1,15–1,33), 1,39 (95% ДИ, 1,28–1,50) и 1,61 (95% ДИ, 1,43–1,81) для мужчин, получивших 31–120 кумулятивных суточных доз, 120–365 и > 365 суточных доз соответственно по сравнению с теми, кто не принимал ИПП. Мужчины подвергались более высокому риску развития БА при длительном использовании ИПП по сравнению с женщинами. Стратифицированный анализ, основанный на конкретном препарате ИПП, показал, что воздействие лансопризола, пантопризола и эзомеппризола было связано с последующим риском развития БА. Эта связь оставалась постоянной для разных возрастных групп, полов, демографических факторов, показаний к использованию ИПП, показателей индекса коморбидности Чарльсона и других атопических заболеваний.

В рамках общенационального когортного исследования были собраны данные реестров в Швеции с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2016 г. Дети и подростки 17 лет и младше были сопоставлены по возрасту и баллу склонности к 80870 парам тех, кто принимал ИПП, и тех, кто не принимал [30]. Среди 80870 пар (63,0 % девочек; средний возраст 12,9 лет) у тех, кто принимал ИПП, наблюдался более высокий уровень заболеваемости БА (21,8 событий на 1000 человеко-лет) по сравнению с теми, кто не принимал (21,8 событий на 1000 человеко-лет). 14,0 событий на 1000 человеко-лет) с ОР 1,57 (95% ДИ 1,49–1,64). Риск БА был значительно повышен во всех возрастных группах. ОР для отдельных ИПП составили 1,64 (95% ДИ 1,50–1,79) для эзомеппризола, 1,49 (95% ДИ 1,25–1,78) для лансопризола, 1,43 (95% ДИ 1,35–1,51) для омепризола и 2,33 (95% ДИ 1,30–4,18) для пантопризола. При анализе времени начала БА после начала приема ИПП ОР составило 1,62 (95% ДИ 1,42–1,85) в течение 0–90 дней, 1,73 (95% ДИ 1,52–1,98) в течение 91–180 дней, 1,53 (95% ДИ, 1,52–1,98) в течение 91–180 дней и 1,50 (95% ДИ, 1,45–1,62) в течение 181 дня до конца наблюдения. Связь была последовательной во всех анализах чувствительности, включая сопоставление оценок склонности высокого измерения (ОР, 1,48; 95% ДИ 1,41–1,55).

Ученые из Австралии указывают, что начало применения ИПП у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) было связано с прогрессированием или обострением ХОБЛ [31]. Начало приема омепризола было связано с повышением риска начала ХОБЛ на 29 % (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,22–1,36). Начало применения эзомеппризола, рабеппризола, пантопризола или лансопризола было

связано с увеличением риска на 25 %, 15 %, 8 % и 8 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клиническом контексте разумным определением длительного применения ИППП может считаться назначение ИППП в течение более 8 недель пациентам с ГЭРБ и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [32].

Побочные эффекты длительного применения ИППП достаточно многочисленны. К ним относятся повышенный риск инфекции *Clostridium difficile* [33], остеопороз и повышенный риск переломов бедра, позвоночника и запястья [34]; риск поражения почек [6, 35] (острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, нефролитиаз), электролитные нарушения [36] (гипомагниемия, гипокальцемия), повышенный риск онкологических заболеваний (рака желудка и других опухолей желудочно-кишечного тракта) [37]. Обсуждается кардиоваскулярный риск [38] и риск развития сахарного диабета [39] при длительном применении ИППП.

Изменениям со стороны органов дыхания уделяется меньше внимания, однако повышенный риск

развития ВП при длительном применении ИППП отмечен в целом ряде зарубежных обзоров [40], в которых рассматриваются связи между ИППП и рядом заболеваний/состояний, и его можно считать вероятным. Для выяснения причинно-следственных механизмов связи ИППП с брохообструктивными заболеваниями необходимы дополнительные проспективные исследования.

ИППП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести. Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивным эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИППП под регулярным контролем побочных эффектов [41].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical review for general practice*. 2020; 2: 29–39. Russian (Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности //Клинический разбор в общей медицине. 2020. № 2. С. 29-39.) DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
2. Trukhan DI, Konshu NV. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2019; 2: 10-18. Russian (Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности //Справочник поликлинического врача. 2019. № 2. С. 10-18.)
3. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; (2): 3-21. Russian (Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2. С. 3-21.)
4. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75: 497-507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
5. 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
6. 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): 614-624. DOI: 10.1002/ncp.10181
7. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion*. 2018; 97(2): 195-204. DOI: 10.1159/000481813
8. 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
9. Wang CH, Li CH, Hsieh R, Fan CY, Hsu TC, Chang WC, 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: 163-172. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577820
10. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care*. 2020; 32: 292-299. DOI: 10.1093/intqhc/mzaa041
11. 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): 337-344. DOI: 10.1586/ecp.12.20
12. Xun X, Yin Q, Fu Y, He X, Dong Z. Proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: an updated meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2022; 56: 524-532. DOI: 10.1177/10600280211039240

13. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. 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
14. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ*. 2016; 355: i5813. DOI: 10.1136/bmj.i5813
15. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, et.al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(7): 1332-1338. DOI: 10.1111/jgs.15385
16. 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): 2428-2429. DOI: 10.1111/jgs.15637
17. Maret-Ouda J, Panula J, Santoni G, Xie S, Lagergren J. Proton pump inhibitor use and risk of pneumonia: a self-controlled case series study. *J Gastroenterol*. 2023; 58(8): 734-740. DOI: 10.1007/s00535-023-02007-5
18. 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): 897-899. DOI: 10.1007/s40261-020-00963-x
19. 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: 37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037
20. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(10): 1707-1715. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798
21. Li GF, An XX, Yu Y, Jiao LR, Canarutto D, Yu G, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021; 70: 1806-1808. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323366
22. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A, Lundbo LF, Sandholdt H, Hallas J, Benfield T. 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): 1845-1854.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011
23. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR, Al-Sayegh TN, AlRyalat SA. 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): 656-659. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.004
24. Yan C, Chen Y, Sun C, Ahmed MA, Bhan C, Guo Z, 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): 10-15. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.074
25. Pranata R, Huang I, Lawrensia S, Henrina J, Lim MA, Lukito AA, et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021; 73(6): 1642-1649. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x
26. Kamal F, Khan MA, Sharma S, Imam Z, Howden CW. 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): 2588-2590.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.028
27. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, Jean-Louis F, Bansal P, Dwivedi AK, Goyal H. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 34(2): 137-141. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002013
28. 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): 383-391. DOI: 10.1007/s00228-021-03255-1
29. Wang WT, Li CY, Chang YT, Bai YM, Tsai SJ, Chen TJ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of asthma: A nationwide nested case-control study. *Allergy Asthma Proc*. 2023; 44(5): 345-353. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230035
30. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(4): 394-403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5710
31. Janetzki JL, Sykes MJ, Ward MB, Pratt NL. Proton pump inhibitors may contribute to progression or development of chronic obstructive pulmonary disease-A sequence symmetry analysis approach. *J Clin Pharm Ther*. 2021; 46(6): 1687-1694. DOI: 10.1111/jcpt.13520
32. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021; 8: e000563 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563
33. 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
34. 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
35. 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
36. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. 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
37. Zhang ML, Fan YX, Meng R, Cai WK, Yin SJ, Zhou T, et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Oncol*. 2022; 45: 475-485. DOI: 10.1097/COC.0000000000000949
38. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018; 283: 268-281. DOI: 10.1111/joim.12698

39. Guo YR, Liu XM, Wang GX. Exposure to proton pump inhibitors and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes*. 2023; 14(2): 120-129. DOI: 10.4239/wjd.v14.i2.120
40. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023; 59(2): 115-127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115
41. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology*. 2022; 162: 1334-1342. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247

Сведения об авторе:

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

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

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

E-mail: fsn42@mail.ru

Information about author:

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

FILIMONOV Sergey Nikolayevich, doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Human Ecology, Public Health and Healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ТРУХАН Дмитрий Иванович, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3812) 95-72-77 E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru