

Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система

Д. И. Трухан, И. А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

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. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 30.01.2024. В рамках данного обзора нами рассмотрено влияние длительного применения ИПП на мочевыделительную систему. Приведенный обзор демонстрирует вероятные изменения со стороны мочевыделительной системы и повышенный риск развития нефролитиаза, острого интерстициального нефрита, острого повреждения почек, хронической болезни почек, терминальной почечной недостаточности при длительном применении ИПП, что безусловно следует учитывать при их назначении на длительный срок, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, побочные эффекты, гипомagneмизация, нефролитиаз, острый интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, коморбидность

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system

D. I. Trukhan, I. A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

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 January 30, 2024. In this review, we examined the effect of long-term use of PPIs on the urinary system. This review demonstrates possible changes in the urinary system and an increased risk of developing nephrolithiasis, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, end-stage renal failure with long-term use of PPIs, which should certainly be taken into account when prescribing them for a long period, especially in patients with comorbid pathology.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, drug safety, side effects, hypomagnesemia, nephrolithiasis, acute interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic kidney disease, end-stage renal failure, comorbidity

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Важными компонентами рациональной фармакотерапии являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [1, 2]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [3, 4].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний [5]. В последние десятилетия их использование растет в геометрической прогрессии [6]. На протяжении многих лет ИПП считались полностью безопасными лекарственными препаратами как для краткосрочного, так и для длительного применения [7]. Однако, в современных клинических

рекомендациях отмечается [5], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 30.01.2024. В рамках данного обзора нами рассмотрены побочные эффекты длительного применения ИПП со стороны почек и мочевыводящих путей.

В описании первого представителя ИПП омепразола в «справочнике Видаль» указывается, что единственным редким побочным действием со стороны мочевыделительной системы может быть интерстициальный нефрит [<https://www.vidal.ru/drugs/molecule/768>].

Однако, в ряде исследований была обнаружена связь между приемом ИПП не только с острым интерстициальным нефритом (ОИН), но и с возникновением других заболеваний почек: нефролитиазом, острым повреждением почек (ОПП), хронической болезнью почек (ХБП) и терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) [8]. Так, в метаанализ ученых из Таиланда, в который были включены 4 когортных исследования и 5 исследований «случай-контроль» с участием около 2,6 миллиона пациентов [9]. Из них 534 003 (20,2 %) принимали ИПП. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, у принимавших ИПП наблюдался значительно более высокий риск ОПП (относительный риск [ОР] 1,44, 95 % доверительный интервал [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 инфильтрату и ОИН, которые могут вызвать ОПП, интерстициальный фиброз или атрофию канальцев, все из которых могут приводят к ХБП и ТПН. Более того, продолжительное применение ИПП связано с гипомагниемией, которая может привести к дисфункции эндотелиальных клеток, ускорению эндотелиального старения, усилению окислительного стресса, гипервоспалению и старению сосудов и последующему прогрессированию заболевания почек [9]. В экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что ИПП индуцируют синтез уремического 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 [10].

Ученые из США получили данные [11], свидетельствующие о повышенном риске развития различных нарушений функции почек при использовании ИПП в сравнении с H2-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» H2-гистаминоблокаторами (отношение шансов [ОШ] 8,6, 95 % ДИ 6,6–11) [11]. Исследователи отмечают, что H2-гистаминоблокаторы менее эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, как ИПП, но их можно рассматривать как альтернативу для пациентов с высоким риском развития почечного и электролитного дисбаланса [11].

Электролитные нарушения

Длительное использование ИПП было связано с электролитными нарушениями, что подтверждается разрешением электролитных нарушений после прекращения приема ИПП.

Гипомагниемия (сывороточный магний $Mg^{2+} < 0,7$ ммоль/л), связанная с ИПП, может быть обусловлена рядом различных механизмов, включая нарушение кишечной абсорбции магния за счет снижения растворимости магния в просвете кишечника, повышение pH в просвете кишечника во время приема ИПП, изменения экспрессии и активности ключевых белков-транспортёров и дисбиоза кишечного микробиома [12]. Гипомагниемия в результате нарушения кишечной абсорбции, в основном обусловлена снижением трансклеточного транспорта магния через каналы транзитного рецепторного потенциала меластатина 6 (TRPM6) и 7 (TRPM7) [13]. Снижение парацеллюлярной абсорбции магния развивается из-за подавления кишечных клаудинов [13].

В марте 2011 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило рекомендации по безопасности, посвященные гипомагниемии, связанной с ИПП.

Ученые из Австралии провели перекрестное исследование случаев побочных эффектов, связанных с применением ИПП, о которых сообщалось в FDA в период с 1 ноября 1997 г. по 1 апреля 2012 г. [14]. Среди 66 102 пациентов, у которых было выявлено 1 или более побочных эффектов при приеме ИПП, у 1,0 % ($n = 693$) была гипомагниемия. Средний возраст пациентов, принимавших ИПП с развитием гипомагниемии составил 64,4 года. Результаты логистической регрессии показали, что по сравнению с эзомепразолом все другие ИПП имели более высокий уровень гипомагниемии, при этом пантопразол имел самый высокий показатель (ОШ 4,3; 95 % ДИ 3,3–5,7; $P < 0,001$). Риск гипомагниемии у женщин (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,97; $p = 0,016$) был значительно ниже, чем у мужчин. У пожилых пациентов (возраст > 65 лет) был повышен риск гипомагниемии, связанной с ИПП (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,2–1,7; $P < 0,001$). χ^2 -анализ показал сильную связь между гипомагниемией и как гипокальциемией ($P < 0,001$), так и гипокалиемией ($P < 0,001$) [14].

Метаанализ 9 ретроспективных наблюдательных исследований (115 455 пациентов), проведенный южнокорейскими учеными [15], показал, что использование ИПП может увеличить частоту гипомагниемии (ОШ 1,78; 95 % ДИ 1,08–2,92). В метаанализе 9 обсервационных исследований (три когортных исследования, пять перекрестных исследований и исследование «случай-контроль») с общим количеством 109 798 пациентов, проведенном в Mayo Clinic (США) [16], объединенный ОР гипомагниемии у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,43 (95 % ДИ 1,08–1,88).

В метаанализе [17] 16 наблюдательных исследований (13 перекрестных исследований, 2 исследования «случай-контроль» и 1 когортное исследование), отмечено, что у пациентов, принимающих ИПП, значительно увеличен риск гипомагниемии (объединенное скорректированное ОШ 1,71, 95 % ДИ 1,33, 2,19; $P < 0,001$). В анализе подгрупп использование высоких доз ИПП было связано с более высокими рисками гипомагниемии по сравнению с использованием низких доз ИПП (объединенное скорректированное ОШ 2,13; 95 % ДИ 1,26, 3,59; $P = 0,005$).

В исследовании ученых из США [18] у принимавших ИПП наблюдались в 1,24 раза (95 % ДИ 1,08–1,44) более высокая распространенность гипомagneмии, чем у тех, кто не принимал ИПП.

Ученые из Израиля провели ретроспективный поперечный анализ крупной административной базы данных организаций здравоохранения, включая амбулаторных пациентов [19]. Среди 95 205 субъектов у 5696 (6,0 %) была выявлена гипомagneмия, которая была тяжелой (<0,55 ммоль/л) у 454 (0,5 %). Использование ИПП в течение 4 месяцев, предшествовавших индексу магнезии, чаще наблюдалось в случаях любой гипомagneмии (скорректированное ОШ 1,66; 95 % ДИ, 1,55–1,78) и тяжелой гипомagneмии (скорректированное ОШ 3,79; 2,99–4,82). Гипомagneмия оставалась значимо связанной с применением ИПП при использовании в качестве эталона пользователей H₂-гистаминоблокаторов (скорректированное ОШ = 1,25 [P = 0,003] и 2,65 [P < 0,001] для любой и тяжелой гипомagneмии соответственно).

Аргентинские ученые считают, что гипомagneмию, связанную с ИПП, следует рассматривать потенциально опасным для жизни нежелательным явлением [20]. Авторы провели перекрестное исследование среди стационарных пациентов, чтобы оценить распространенность и связанные с ней факторы гипомagneмии у хронических потребителей ИПП. У 36 % пациентов (95 % ДИ 30–43) с хроническим применением ИПП при поступлении наблюдалась гипомagneмия. У пациентов с гипомagneмией наблюдалась более высокая распространенность хронической болезни почек (18,6 % против 8 %, p < 0,05), более частое использование пероральных добавок магнезии (20,9 % против 8 %, p < 0,05), использование кортикостероидов (32,6 % против 19,3 %, p = 0,06) и ингибиторов кальциневрина (17,4 % против 6,7 %, p < 0,05). Гипокальциемия чаще встречалась среди пациентов с гипомagneмией (57 % против 38,7 %, p < 0,05). В многомерном анализе гипонатриемия, снижение уровня гематокрита (отношение шансов, ОШ 0,93–ДИ 95 % 0,88–0,98) и злокачественное поражение костей (ОШ 2,83–ДИ 95 % 1,04–7,7) были связаны с гипомagneмией. Согласно анализу, более 10 миллионов отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [11]. Использование ИПП в течение длительного периода времени может снизить всасывание кальция, что приведет к гипокальциемии. Развитие гипокальциемии (определяемой как общий уровень кальция в сыворотке ниже 2,20 ммоль/л или как уровень ионизированного кальция в сыворотке ниже 1,17 ммоль/л) при приеме ИПП отмечено в ряде исследований и обзоров [11, 21–24].

Нефролитиаз

Электролитные нарушения, прежде всего гипомagneмии и гипоцитратурия, могут способствовать риску образования камней в почках [25].

В ретроспективном когортном американском исследовании (465891 пациентов) отмечено [26], 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, опубликованных до 31 октября 2022 года. Всего было найдено 550 исследований [27]. 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 [28], было направлено на изучение связи между применением ИПП и образованием камней в почках у взрослых в США. Авторы провели анализ данных о 27075 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).

Острый интерстициальный нефрит (ОИН)

В исследовании «случай-контроль», проведенном в Новой Зеландии [29], 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 [30–33].

Острое повреждение почек (ОПП)

Риск развития ОПП у пациентов, принимающих ИПП, подтвержден в исследованиях «случай-контроль» [34, 35]. В канадском популяционном исследовании [36] пациентов, в возрасте 66 лет и старше (n=290592) принимавших ИПП, по сравнению контрольной группой были выше показатели ОПП (13,49 против 5,46 на 1000 человеко-лет соответственно; ОР 2,52, 95 % ДИ от 2,27 до 2,79) и ОИН (0,32 против 0,11 на 1000 человеко-лет; ОР 3,00) 95 % ДИ от 1,47 до 6,14).

В американском общенациональном когортном исследовании (21 643 пациента из них 6000 принимавших ИПП и 15 643 человека без ИПП) отмечено [37], что в когорте ИПП риск ОПП был в два раза выше, чем в контрольной группе (ОР 2,12, 95 % ДИ 1,46–3,1).

В датском проспективном когортном исследовании [38], включавшем пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 30–84 лет, частота возникновения ОПП составила 2,2 на 1000 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 китайском метаанализе (7 обсервационных исследований, в общей сложности 513 696 случаев применения ИПП среди 2404 236 участников) скорректированный ОР развития ОПП у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,61 (95 % ДИ: 1,16–2,22) [39].

На основе базы данных отчетов Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS) [40] китайские ученые выявили 19522 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). Среднее время от применения ИПП до возникновения ОПП составило 23 дня [41].

В ретроспективном когортном исследовании в США [42] у 93335 пациентов в когорте ОПП, 16593 из которых подвергались воздействию ИПП, уровень заболеваемости ОПП был выше в группе, принимавшей ИПП, чем у тех, кто не употреблял ИПП (36,4 против 3,54 на 1000 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 2492 125 человек) объединенный скорректированный ОР продемонстрировал значительную положительную связь между терапией ИПП и риском ОПП (ОР 1,75, 95% ДИ: 1,40–2,19, $P < 0,001$) [43].

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Американские ученые исследовали связь между приемом ИПП развитием ХБП и смертностью [44]. ХБП развилась у 19311 из 76462 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 [45], 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 [46] и сформировали когорту пациентов из 144032 человек (125596 пациентов, принимавших ИПП, и 18436 принимавших H2-гистаминоблокаторы) и 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 H2-гистаминоблокаторами

В ретроспективном анализе с использованием Стокгольмской базы данных измерений креатинина [47], сформированы группы принимавших ИПП ($n = 105305$) и H2-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 H2-гистаминоблокаторы.

В одноцентровом когортном японском исследовании [48] изучалась связь между применением ИПП и почечной дисфункцией с использованием наклона расчетной СКФ, который указывает на изменения СКФ в год. Значительное снижение СКФ наблюдалось при приеме ИПП с исходной СКФ ≥ 90 и с возрастом < 65 . Использование ИПП в течение ≥ 90 дней может ускорить снижение СКФ по сравнению с применением H2-гистаминоблокаторов.

В популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване [49], 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 [42] у 84600 пациентов в когорте ХБП, 14514 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 1000 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 [50] риск возникновения ХБП был наиболее высоким через 3 месяца 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 [51] выявлена связь между применением омепразола и прогрессированием стадии ХБП (ОР 7,34 95% ДИ: 3,94–13,71).

Китайские ученые провели [52] проспективный анализ 462421 участника британского биобанка. Исследователи 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 не принимал их (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 H2-гистаминоблокаторы (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02–1,39).

В недавно опубликованном метаанализе [53] тайваньских ученых (6829 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 метаанализе ученых из США [54] включены 5 исследований с участием 536902 пациентов. По сравнению с теми, кто не принимал ИПП, объединенный коэффициент риска (ОР) развития 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 Н2-гистаминоблокаторов и ХБП с совокупным ОР 1,02 (95 % ДИ 0,83–1,25). По сравнению с применением Н2-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 [55] использование ИПП увеличивало частоту возникновения ТПН (ОШ = 1,88, 95 % ДИ = 1,71–2,06) у пациентов с заболеваниями почек. В американском когортном исследовании [56] 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).

Заключение

В клиническом контексте разумным определением длительного применения ИПП может считаться назначение ИПП в течение более 8 недель пациентам с ГЭРБ и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [57].

Побочные эффекты длительного применения ИПП достаточно многочисленны. К ним относятся повышенный риск инфекции *Clostridium difficile* [58, 59], остеопороз и повышенный риск переломов бедра, позвоночника и запястья [60], повышенный риск онкологических заболеваний (рака желудка и других опухолей желудочно-кишечного тракта) [61]. Обсуждается также кардиоваскулярный риск [62–64] и риск развития сахарного диабета [65–69] при длительном применении ИПП.

Изменения со стороны почек и мочевыводящих путей (ОИН, ОПП, ХБП, ТПН и нефролитаз) также отмечены в целом ряде зарубежных обзоров последних лет [70–72], в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, и его можно считать вероятным. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании Н2-гистаминоблокаторов существенно ниже или отсутствует [11, 47, 48, 52, 54].

ИПП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести.

В систематическом обзоре [73], направленном на всесторонний анализ существующей литературы для оценки влияния применения ИПП на функцию почек и прогрессирование ХБП, подчеркивается необходимость тщательной оценки преимуществ и рисков, связанных с использованием ИПП, особенно у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями почек.

В определенных ситуациях у коморбидных пациентов, особенно с сопутствующей нефрологической патологией, целесообразно рассмотреть вопрос о возможной замене ИПП на менее эффективные в плане

кислотосупрессивной терапии, но более безопасные Н2-гистаминоблокаторы. В аспекте гастропротекции перспективно использование универсального гастро- и энтеропротектора ребамипида, обладающего нефропротективным действием [74–76].

Пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагитом C/D и рядом других в соответствии с клиническими рекомендациями) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем побочных эффектов [77, 78].

Список литературы / References

1. Трухан Д. И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012;10: 18–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
2. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;4: 81–87. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21440231>
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>
4. 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
5. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., 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):3–21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>
6. 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
7. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019 Jan 8;9:1142. doi: 10.3389/fneur.2018.01142.
8. 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
9. Nachaiwong S, Ruengorn C, Wiaphan R, Koyratkoson K, Chaisai 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;33:331–342. doi: 10.1093/ndt/gfw470.
10. Lu S, Zhao J, Chen X, Xu S, Yang X, Zhang Y, Ma Z, Jiang H, Zhou H. 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.
11. 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.
12. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022 Aug;235(4): e13846. doi: 10.1111/apha.13846.
13. Souza CC, Rigueiro LG, Santiago HC, Seguro AC, Girardi AC, Luchi WM. Multiple electrolyte disorders triggered by proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Case reports with a mini-review of the literature. *Clin Nephrol Case Stud*. 2024 Jan 4;12:6–11. doi: 10.5414/CNCS.111284.
14. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother* 2013;47:773–780. doi: 10.1345/aph.1R556.
15. 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

16. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237–1241. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800.
17. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98: e17788 doi: 10.1097/MD.00000000000017788.
18. Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, Pankow JS, Demmer RT, Rudser KD, Chen LY, Lutsey PL. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Sep 1;55(8):677–683. doi: 10.1097/MCG.0000000000001420.
19. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnicki J, Kurnik D. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;54(8):889–95. doi: 10.1002/jcph.316.
20. Recart DA, Ferraris A, Petriglieri CI, Alonso Serena M, Bonella MB, Posadas-Martinez ML. Prevalence and risk factors of long-term proton pump inhibitors-associated hypomagnesemia: a cross-sectional study in hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2021 Apr;16(3):711–717. doi: 10.1007/s11739-020-02501-1.
21. Liamis G, Milonitis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–42. doi: 10.1007/s00774-009-0119-x.
22. Morris C, Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr*. 2017 Apr;40(2):79–80. doi: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Underrecognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep*. 2022 Jul 15;23: e936893. doi: 10.12659/AJCR.936893.
24. Al Ali HS, Jabbar AS, Neamah NF, Ibrahim NK Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones*. 2022 Oct;54(4):585–594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36624706/>
25. Sui W, Miller NL, Gould ER, Zhang KC, Koyama T, Hsi RS. Proton pump inhibitors use and risk of incident nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2022 Aug;50(4):401–409. doi: 10.1007/s00240-022-01326-1.
26. Simonov M, Abel EA, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA, Wilson FP, Laine L. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;19(1):72–79.e21. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.053.
27. Bapir R, Bhatti KH, Eliwa A, García-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, Magri V, Mourmouris P, Ouattara A, Perletti G, Philipraj J, Stamatou K, Adetola Tolani M, Tzelvelis L, Trinchieri A, Buchholz N. Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*. 2022 Dec 28;94(4):507–514. doi: 10.4081/aiua.2022.4.507.
28. Liu W, Wang J, Wang M, Wang M, Liu M. 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 Oct 16;13(10): e075136. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075136.
29. 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;86:837–844. doi: 10.1038/ki.2014.74.
30. 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: 1441–1446. doi: 10.1093/ndt/gfh137.
31. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
32. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:381–385. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x.
33. Härmä L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheste AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–823. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x.
34. 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.
35. Ikuta K, Nakagawa S, Momo K, Yonezawa A, Itohara K, Sato Y, 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: e041543 doi: 10.1136/bmjopen-2020-041543.
36. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3: E166–E171. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
37. 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;8:781–790. doi: 10.2217/ce-2019-0017.
38. 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;41:817–826. doi: 10.1007/s40264-018-0663-1.
39. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1291–1299. doi: 10.2147/DDDT.S130568.
40. Chen G, Ning LJ, Qin Y, Zhao B, Mei D, Li XM. 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 Jan;36(1):156–162. doi: 10.1111/jgh.15151.
41. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2021 Feb 11;11(1):3690. doi: 10.1038/s41598-021-83099-y.
42. 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 Apr;39(4):443–453. doi: 10.1002/phar.2235.
43. Han CT, Islam MM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med*. 2023 Mar 24;12(7):2467. doi: 10.3390/jcm12072467.
44. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:112 doi: 10.1186/s12882-016-0325-4.
45. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
46. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1482–1494. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.021.
47. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017;153:702–710. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.046.
48. Murofushi T, Yagi T, Tsuji D, Furushima D, Fujikura T, Itoh K, Kawakami J. Changes in estimated glomerular filtration rate in patients administered proton pump inhibitors: a single-center cohort study. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2024 Jan 3. doi: 10.1007/s00210-023-02890-y.
49. 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.
50. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One* 2018;13: e0204231 doi: 10.1371/journal.pone.0204231.
51. Guedes JMV, Aquino JA, Castro TLB, Augusto de Moraes F, Baldoni AO, Belo VS, et al. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One* 2020;15: e0229344 doi: 10.1371/journal.pone.0229344.
52. Zhang XY, He QS, Jing Z, He JX, Yuan JQ, Dai XY. 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.
53. 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 Mar 15;12(6):2262. doi: 10.3390/jcm12062262.
54. Wijampreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanatana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2821–2827. doi: 10.1007/s10620-017-4725-5.
55. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang CS, Wu YL, Kao CH. 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: e3363 doi: 10.1097/MD.00000000000003363.
56. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3153–3163. doi: 10.1681/ASN.2015121377.
57. Hastrup 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.
58. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm*. 2021 Mar 9;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. doi: 10.24926/iip.v12i1.3439.
59. 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 Aug;10(4):264–71. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002.
60. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 14;23(18):10733. doi: 10.3390/ijms231810733.
61. 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.
62. Sun S, Cui Z, Zhou M, Li R, Li H, Zhang S, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29: e12926 doi: 10.1111/nmo.12926.
63. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charløt 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.
64. Li ZH, Zhong WF, Qiu CS, Yang P, Song WQ, Shen D, Zhang XR, Liu D, Chen YJ, Chen PL, Huang QM, Chen Q, Wang XM, Chung VCH, Gao X, Kraus VB, Liu SD, Mao C. Association between regular proton pump inhibitors use and cardiovascular outcomes: A large prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131567. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131567.
65. Yuan J, He O, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2020 Sep 28; gutjnl-2020-322557. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322557.
66. Ciardullo S, Rea F, Savaré L, Morabito G, Perseghin G, Corrao G. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7): e2671–e2679. doi: 10.1210/clinem/dgac231.
67. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J, Parsons R, Kavousi M, Ikram M, Stricker BH. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;88(6):2718–2726. doi: 10.1111/bcp.15182.

68. 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 Feb 15;14(2):120–129. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.120.
69. Chenchula S, Sharma P, Ghanta MK, Amermeni KC, Rajakarunakaran P, Sagurthi P, Chandra MB, Gupta R, Chavan M. Association and Mechanisms of Proton Pump Inhibitors Use with Type-2 Diabetes Mellitus Incidence in Adults: A Systemic Review and Metaanalysis. *Curr Diabetes Rev*. 2024 Jan 12. doi: 10.2174/0115733998254869231101095222.
70. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jul;54(2):129–143. doi: 10.1111/apt.16407.
71. Chinzon D, Domingues G, Toseffo N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol*. 2022 Apr-Jun;59(2):219–225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
72. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023 May;59(2):115–127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
73. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, Bollu S, Vempati R. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Dec 3;15(12):e49883. doi: 10.7759/cureus.49883.
74. Saad SY, Najjar TA, Al-Sohaibani MO. The effect of rebamipide on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res*. 2000 Jul;42(1):81–6. doi: 10.1006/phrs.2000.0662.
75. Elmansy RA, Seleem HS, Mahmoud AR, Hassanein EHM, Ali FEM. Rebamipide potentially mitigates methotrexate-induced nephrotoxicity via inhibition of oxidative stress and inflammation: A molecular and histochemical study. *Anat Rec (Hoboken)*. 2021 Mar;304(3):647–661. doi: 10.1002/ar.24482.
76. Zaky HS, Abdel-Sattar SA, Allam A, Ahmed HI. Further insights into the impact of rebamipide on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: modulation of SIRT1 and β -catenin/cyclin D1 pathways. *Drug Chem Toxicol*. 2023 Nov;46(5):851–863. doi: 10.1080/01480545.2022.2104867.
77. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706–715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
78. 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.

Статья поступила / Received 25.01.24
Получена после рецензирования / Revised 29.01.24
Принята в печать / Accepted 29.01.24

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Викторова Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система. *Медицинский алфавит*. 2024; (5): 36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-36-42>

About authors

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Viktorova Inna A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: vic-inna@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8728-2722

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A. Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system. *Medical alphabet*. 2024; (5):36–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-5-36-42>

