

Ингибиторы протонной помпы в онкологической практике: побочные эффекты при длительном применении и лекарственное взаимодействие

Д. И. Трухан, Е. Н. Деговцов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются бесспорными лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний. В реальной клинической практике 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 и обзорах и метаанализах текущего десятилетия, посвященных безопасности применения ИПП, отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития многочисленных побочных эффектов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках обзора затронуты вопросы лекарственного взаимодействия ИПП с химиотерапевтическими препаратами, что, безусловно, следует учитывать в реальной клинической практике. Кроме этого, в последних обзорах и метаанализах рассматриваются такие побочные эффекты долгосрочного применения ИПП, как повышенный риск инфекции (инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония), электролитные нарушения, поражения почек, повышенный риск переломов бедра, запястья и позвонков; повышенный кардиоваскулярный риск и ряд других, которые также могут оказать неблагоприятное влияние на прогноз у онкологических пациентов. Риск развития рака желудка при длительной терапии ИПП можно рассматривать в качестве вероятного побочного эффекта, поскольку наличие их связи с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах и метаанализах. В отношении повышенного риска других онкологических заболеваний еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, не подтверждающие наличия их связи с применением ИПП. Однако представленный обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что повышенный онкологический риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, лекарственное взаимодействие, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак печени.

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

Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem

D. I. Trukhan, E. N. Degovtsov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

RESUME

Proton pump inhibitors (PPIs) are the undisputed leaders in the treatment of acid-related diseases. In actual clinical practice, the use of PPIs has been growing exponentially in recent decades. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines and reviews and meta-analyses of the current decade on the safety of PPI use note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of developing numerous side effects should be taken into account. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to 12/01/2023. The review addresses issues of drug interactions between PPIs and chemotherapeutic drugs, which should certainly be taken into account in real clinical practice. In addition, recent reviews and meta-analyses have examined side effects of long-term PPI use, such as increased risk of infection (*Clostridium difficile* infection, community-acquired pneumonia), electrolyte disturbances, kidney damage, increased risk of hip, wrist and spine fractures; increased cardiovascular risk and a number of others, which can also have an adverse effect on the prognosis of cancer patients. The risk of developing gastric cancer with long-term PPI therapy can be considered as a likely side effect, since their association with PPI use is not denied or questioned in recent reviews and meta-analyses. There is still uncertainty regarding the increased risk of other cancers, since there are publications that do not confirm their association with PPI use. However, the presented review, despite a number of contradictions, allows us to conclude that the increased cancer risk with long-term use of PPIs is real and must be taken into account when prescribing PPIs for a long term.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, drug safety, drug interactions, stomach cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer.

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

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются бесспорными лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний [1]. В реальной клинической практике в последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [2, 3]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного

применения [4]. Однако в современных клинических рекомендациях [1] и обзорах и метаанализах текущего десятилетия [5–7], посвященных безопасности применения ИПП, отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития многочисленных побочных эффектов.

Важными составляющими рациональной фармакотерапии наряду с ее эффективностью являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [8, 9]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [10].

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 сделан акцент на применении ИПП в онкологической практике. Найденные публикации позволили выделить две актуальные проблемы, на которые, мы считаем, необходимо обратить внимание.

Лекарственное взаимодействие ИПП и противоопухолевых препаратов

Больные раком подвергаются особенно высокому риску лекарственного взаимодействия: примерно 30 % из них подвергаются воздействию потенциально опасных комбинаций лекарств. Тем не менее реальное влияние таких взаимодействий на онкологическую практику остается по большей части неизвестным, отчасти из-за проблем, связанных с отделением эффектов вредных взаимодействий от ожидаемых побочных эффектов терапии или симптомов, связанных с заболеванием [11].

Недавно в некоторых исследованиях изучалось влияние лекарственного взаимодействия на исходы онкологических заболеваний [12]. Длительное подавление кислотности влияет на фармакокинетику лекарств (по крайней мере, во время подавления кислоты) и снижает абсорбцию многих противораковых препаратов молекулярно-направленного действия, которые в основном представляют собой слабые основания с pH-зависимой абсорбцией. Установлено, что ИПП снижают всасывание ингибиторов тирозинкиназы [13] и капецитабина [14], обуславливают худший прогноз при одновременном приеме с эрлотинибом, gefитинибом и пазопанибom [12]. Также возможны модификация циклинзависимых киназ и снижение эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в результате изменения микробиома кишечника [15, 16].

Абсорбция и эффективность капецитабина также ухудшаются с отрицательным прогностическим эффектом при лечении рака желудка и толстой кишки [17–19]. Следствием совместного применения ИПП и метотрексата может быть развитие почечной недостаточности [20].

Исследование итальянских онкологов [21] показало, что одновременное применение ИПП у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получающих палбоциклиб, оказывает отрицательное влияние на выживаемость пациентов без прогрессирования. Авторы рекомендуют назначать ИПП с осторожностью, строго придерживаясь показаний.

В последних обзорах рекомендуется избегать длительного применения ИПП в процессе лечения больных раком [12, 18, 19].

Повышение риска онкологических заболеваний

Длительное применение ИПП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак печени. В недавнем общем обзоре китайских ученых [22], включавшем 21 метаанализ, в которых анализировались 65 обсервационных исследований (6,8 млн субъектов и 10 типов рака), показано, что у принимавших ИПП был значительно более высокий риск развития злокачественных новообразований, таких как рак желудка (отношение шансов [ОШ] 2,07, 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,30–3,29), поджелудочной железы (ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,23–2,44), колоректальный рак (ОШ 1,84; 95 % ДИ 1,26–2,67) и рак печени (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,27–2,54) [158]. Однако применение ИПП не было связано с раком пищевода, и отмечена связь со снижением риска рака молочной железы (ОШ 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,96).

Рак желудка

Исследователи из университета Гонконга отмечают, что существует несколько гипотетических механизмов развития рака желудка (РЖ), связанного с приемом ИПП. Канцерогенное действие ИПП может быть обусловлено мощным подавлением кислотности, усилением процессов атрофии в желудке, гипергастринемией, увеличением энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток с последующим развитием ECL-клеточной неоплазии, избыточным бактериальным ростом в желудке [23].

Положительная связь между длительным применением ИПП (≥ 12 месяцев) и повышенным риском РЖ была обнаружена путем проведения метаанализа 12 исследований (1 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), 4 исследования «случай-контроль» и 7 когортных исследований) учеными из Университета Маастрихта (Нидерланды) [24]. Объединенный коэффициент риска РЖ составил 1,43 (95 % ДИ 1,23–1,66).

Метаанализ, выполненный китайскими учеными (926386 пациентов) показал, что при длительном приеме ИПП риск развития РЖ увеличивается 2 раза [25]. Сходные данные получены и в другом китайском метаанализе (7 исследований, 943070 человек), объединенное ОШ составило 2,50 (95 % ДИ 1,74–3,85) [26]. В швейцарском метаанализе (5 ретроспективных когортных исследований и 8 исследований «случай-контроль», с общим числом 1662881 пациент) отмечен [27] повышенный риск РЖ у принимавших ИПП (ОШ 1,94, 95 % ДИ 1,47–2,56).

В недавнем метаанализе (18 исследований из 20 различных баз данных, в которых приняли участие 4348905 пациентов) китайские гастроэнтерологи на модели случайных эффектов обнаружили повышенный риск РЖ среди принимавших ИПП (ОШ 1,94; 95 % ДИ 1,43–2,64) [28].

Повышенный риск РЖ, связанный с приемом ИПП, продемонстрирован и в двух недавних публикациях ученых из Тайваня. В обзоре 13 обсервационных исследований с участием 10557 больных РЖ [29] отмечено, что совокупный относительный риск (ОР) развития РЖ у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,80 (95 % ДИ 1,46–2,22, $p < 0,001$). В метаанализе 16 когорт и исследований «случай-контроль» [30] использование ИПП было достоверно

связано с развитием РЖ (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,28–2,40). Авторами не было выявлено эффекта зависимости от продолжительности применения ИПП и повышения риска РЖ.

В южнокорейском общенациональном исследовании [31] показано, что долгосрочное применение ИПП после эрадикации *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск РЖ (ОР 1,15, 95 % ДИ 1,06–1,25) с положительной зависимостью «доза-реакция» (ОР 3,87, 95 % ДИ 3,25–4,60).

Полипы желудка

В обзоре 42 систематических обзоров с метаанализом [5] канадские ученые сообщили о статистически значимой связи РЖ с применением ИПП (ОШ 2,50; 95 % ДИ 1,74–3,85; $n=943\,070$) и полипов фундальных желез (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,42–4,27; $n=40\,218$). В систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований (87324 пациента) показано [24], что при длительном применении ИПП (≥ 12 мес.) повышается риск развития полипов фундальных желез (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,24–1,64).

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

В американском ретроспективном когортном исследовании [33] выявлена связь между длительным применением ИПП (>48 месяцев) и развитием полипов фундальных желез (31,9 против 7,5 %, $p<0,001$, ОШ 4,7, 95 % ДИ 2,0–12,9).

В аргентинском проспективном исследовании из 1780 пациентов полипы желудка выявлены у 129 пациентов (7,2 %), из них у 77 (4,33 %) были полипы фундальных желез [34]. Прием ИПП выявлен у 49 пациентов с полипами (63,6 %) и у 264 пациентов без полипов (15,5 %, $p<0,0001$). Средний возраст составил $58,91 \pm 11,82$ года у пациентов с полипами и $50,34 \pm 15,04$ года у пациентов без полипов ($p<0,0001$). Три фактора были значимыми в рамках множественного логистического регрессионного анализа: прием ИПП ($p<0,0001$, ОШ 9,00, 95 % ДИ 5,44–14,89); женский пол ($p=0,0001$, ОШ 2,95, 95 % ДИ 1,69–5,15); возраст ($p=0,001$, ОШ 1,03, 95 % ДИ 1,01–1,05).

Рак поджелудочной железы

Увеличение частоты рака поджелудочной железы (РПЖ) при приеме ИПП может быть связано с гипергастринемией и избыточным бактериальным ростом в желудке и кишечнике вследствие гипохлоргидрии [35].

Во французском общенациональном исследовании «случай-контроль» [36] применение ИПП (когда-либо по сравнению с никогда) было связано с повышенным

риском РПЖ (ОШ 1,05, 95 % ДИ 1,01–1,09). В шведском общенациональном когортном исследовании [37] у принимавших ИПП риск РПЖ был повышен в целом (ОШ 2,22; 95 % ДИ 2,12–2,32) и во всех выделенных подгруппах, при этом самый высокий риск наблюдался среди пользователей ИПП моложе 40 лет (ОШ 8,90, 95 % ДИ 4,26–16,37). Для H2-гистаминоблокаторов подобной связи не отмечено (ОШ 1,02, 95 % ДИ 0,66–1,51).

В американском исследовании «случай-контроль» и ретроспективном когортном исследовании [38] в группе РПЖ было 53 % принимавших ИПП, а в контрольной группе – 26 %. В 12-летнем южнокорейском продольном популяционном исследовании [35] принимавшие ИПП в высоких дозах подвергались более высокому риску РПЖ по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,04–1,72). В тайваньском исследовании [39] «случай-контроль» повышен риск развития РПЖ у принимавших ИПП (1,69, 95 % ДИ 1,44–2,05), максимальный риск рака ПЖ отмечен у пациентов, принимавших ИПП ≥ 150 дней, по сравнению с не принимавшими (ОШ 2,22, 95 % ДИ 1,68–2,94).

В обзор ученых из Тайваня были включены 11 исследований (8 исследований «случай-контроль» и 3 когортных), в которых сообщалось о 51 629 случаях РПЖ [40]. ИПП был значимо связан с повышением риска РПЖ на 63 % (ОР 1,63, 95 % ДИ 1,19–2,22, $p=0,002$). Анализ подгрупп показал, что совокупный ОР для рабепразола и лансопразола составил 4,08 (95 % ДИ 0,61–26,92) и 2,25 (95 % ДИ 0,83–6,07) соответственно.

Метаанализ 7 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследований, проведенный южнокорейскими учеными [41], показал, что риск РПЖ был значительно повышен у лиц, принимавших ИПП (ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,20–2,40, $p=0,003$). В другом метаанализе [42], проведенном учеными из США и Саудовской Аравии (1 РКИ, 2 когортных исследования, 4 исследования «случай-контроль» и 5 гнездовых исследований «случай-контроль» с участием 700 178 субъектов, из них 73 985 случаев РПЖ и 626 193 в контрольной группе), показано, что воздействие ИПП было связано с риском РПЖ (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,2–2,72).

Однако в двух метаанализах не обнаружено убедительных доказательств связи РПЖ и применением ИПП [5, 43].

Рак кишечника

В экспериментальном японском исследовании [44] показано, что гипергастринемия, связанная с ИПП, активирует Yes-ассоциированный белок (YAP), в сочетании с изменениями микробиоценоза кишечника и подщелачиванием кала может способствовать росту и распространению рака кишечника. Кроме этого, с гипергастринемией связана пролиферация клеток толстой и прямой кишки, что также может быть одним из факторов риска колоректального рака [45].

В канадском сравнительном исследовании (1 293 749 пациентов, принимавших ИПП, и 292 387 принимавших H2-гистаминоблокаторы) [45] повышение риска колоректального рака было отмечено при продолжительности приема ИПП 2–4 года (ОР: 1,45, 95 % ДИ 1,28–1,60)

и более ≥ 4 лет (ОР: 1,60, 95% ДИ 1,42–1,80). В китайском метаанализе [46] 9 обсервационных исследований (6 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследования с участием 1036 438 пациентов) продемонстрирована связь между долгосрочным применением ИПП и раком кишечника (объединенное ОШ 1,19, 95% ДИ 1,09–1,31; $p < 0,001$), когда кумулятивная продолжительность применения ИПП составила более 5 лет.

Вместе с тем американские ученые [47] отметили отсутствие корреляции между применением ИПП и развитием колоректального рака по результатам трех крупных проспективных когортных исследований.

Рак печени

Гипергастринемия, связанная с ИПП, может увеличить риск гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) [48].

В тайваньском гнездовом исследовании «случай-контроль» (29473 случая ГЦК и 294508 в контрольной группе) скорректированное ОШ для ГЦК, связанного с применением ИПП, составило 2,86 (95% ДИ 2,69–3,04) [48]. В американском исследовании ERCHIVES [49] применение ИПП было связано с развитием ГЦК (ОР 2,01, 95% ДИ 1,50–2,70). Согласно метаанализу, 11 исследований (173894 пациента) [50] среди лиц с хроническими заболеваниями печени, принимавших ИПП, наблюдался повышенный риск ГЦК (ОР 1,67; 95% ДИ 1,12–2,50).

Однако в южнокорейском обсервационном исследовании [51] и метаанализе ученых из Тайваня [52] не выявлено повышения риска развития рака печени у пациентов, принимавших ИПП.

Заключение

В рамках этого обзора затронуты вопросы лекарственного взаимодействия ИПП с химиотерапевтическими препаратами, что, безусловно, следует учитывать в реальной клинической практике. Кроме этого, в последних обзорах и мета-анализах [5–7, 53, 54] рассматриваются такие побочные эффекты долгосрочного применения ИПП, как повышенный риск инфекции (инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония) [55–58], электролитные нарушения [59, 60], поражения почек [3, 61, 62], повышенный риск переломов бедра, запястья и позвонков [63], повышенный кардиоваскулярный риск [64, 65] и ряд других, которые также могут оказать неблагоприятное влияние на прогноз у онкологических пациентов.

Риск развития РЖ при длительной терапии ИПП можно рассматривать в качестве вероятного побочного эффекта, поскольку наличие связи РЖ с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах и метаанализах [5–7, 53, 54]. В отношении повышенного риска других онкологических заболеваний еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, не подтверждающие наличия их связи с применением ИПП. Однако представленный обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что повышенный онкологический риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок.

Список литературы / References

1. 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>
2. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. 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. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>
3. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. Minerva Med. 2018 Oct; 109 (5): 386–399. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1
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 Jan 8; 9: 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142
6. 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
7. Chinzon D, Domingues G, Toseito 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
8. 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
9. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
10. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
11. 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
12. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2020; 2: 29–39. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015
13. 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>
14. 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. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
15. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK. Drug interactions and oncological outcomes: a hidden adversary. E Cancermedicallscience. 2019 Mar 28; 13: ed88. DOI: 10.3332/ecancer.2019.ed88
16. Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Edeline J, Frénel JS. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. ESMO Open. 2023 Feb; 8 (1): 100880. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100880
17. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. J. Oncol. Pharm. Pract. 2018 Mar; 24 (2): 110 (In Russ.). 115. DOI: 10.1177/1078155216682311
18. Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. J. Oncol. Pharm. Pract. 2019 Dec; 25 (8): 1839 (In Russ.). 1845. DOI: 10.1177/1078155218818237
19. Li X, Zhang S, Guo G, Han J, Yu J. Gut microbiome in modulating immune checkpoint inhibitors. EBioMedicine. 2022 Aug; 82: 104163. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104163
20. Roviello G, Iannone LF, Bersanelli M, Mini E, Catalano M. The gut microbiome and efficacy of cancer immunotherapy. Pharmacol. Ther. 2022 Mar; 231: 107973. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107973
21. Raoul JL, Edeline J, Gilabert M, Senellart H, Frénel JS. Bull Cancer. 2020 Apr; 107 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.009
22. Meriggi F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature. Tumori. 2022 Jun; 108 (3): 204–212. DOI: 10.1177/03008916211025091
23. Raoul JL, Edeline J, Simmet V, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Frénel JS. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. Cancers (Basel). 2022 Feb 24; 14 (5): 1156. DOI: 10.3390/cancers14051156
24. Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, Schwietz V, Franchon E, et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report—should the practice be changed? Chemotherapy. 2011; 57 (3): 225–9. DOI: 10.1159/000327372
25. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. ESMO Open. 2021 Oct; 6 (5): 100231. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100231
26. 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
27. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. Therap. Adv. Gastroenterol 2019; 12: 1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511.

24. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 1706–1719.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.018
25. Wan QY, Wu XT, Li N, Du L, Zhou Y. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926386 participants. *Gut.* 2019; 68: 762–764. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316416
26. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34: 1898–1905. DOI: 10.1111/jgh.14759
27. Segna D, Brusselaers N, Glaes D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211051463. DOI: 10.1177/17562848211051463
28. Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32228 DOI: 10.1097/MD.0000000000003228
29. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YJ. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: current evidence from epidemiological studies and critical appraisal. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3052. DOI: 10.3390/cancers14133052
30. Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J. Clin. Oncol.* 2023; 28: 99–109. DOI: 10.1007/s10147-022-02253-2
31. Kim JW, Jung HK, Lee B, Shin CM, Gong EJ, et al. Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023 Dec; 79 (12): 1699–1708. DOI: 10.1007/s00228-023-03580-7
32. Kroupa R, Pavlik T, Konecny S, Packova B, Dastych M, et al. The association between duration of and indications for proton pump inhibitor use and risk of gastric polyps. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023 Aug 1; 35 (8): 829–835. DOI: 10.1097/MEG.00000000000002587
33. Ally MR, Veerappan GR, Maydanovitch CL, Duncan TJ, Perry JL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig. Dis. Sci.* 2009 Dec; 54 (12): 2617–22. DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z
34. Zeller A, Fernández JL, Bilder C, Rodríguez P, Wonaga A, Dorado F, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1743–1748. DOI: 10.1007/s10620-010-1493-x
35. Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: a Korean nationwide cohort study. *PLoS One.* 2018; 13: e0203918 DOI: 10.1371/journal.pone.0203918
36. Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgessner J, Zureik M, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a nationwide case-control study based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2022; 31: 662–669. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786
37. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J. Gastroenterol.* 2020; 55: 453–461. DOI: 10.1007/s00535-019-01652-z
38. Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol.* 2017; 46: 80–84. DOI: 10.1016/j.canep.2016.12.006
39. Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Lu IT, Yeh HZ, Chang CS, et al. Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: a nested case-control study. *Dose Response.* 2018; 16: 1559325818803283. DOI: 10.1177/1559325818803283
40. Poly TN, Islam MM, Walther BA, Lin MC, Li YJ. Proton pump inhibitors use and the risk of pancreatic cancer: evidence from eleven epidemiological studies, comprising 1.5 million individuals. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 5357. DOI: 10.3390/cancers14215357
41. Hong HE, Kim AS, Kim MR, Ko HJ, Jung MK. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancers (Basel)* 2020; 12:2220. DOI: 10.3390/cancers12082220
42. Alkhushaym N, Almutairi AR, Althagafi A, Fallatah SB, Oh M, Martin JR, et al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2020; 19: 327–334. DOI: 10.1080/14740338.2020.1715939
43. Looveeravut P, Thavaraputta S, Vuthikraivit W, Suchartlikitwong S, Mingbunjerdusuk T, Motes A, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2020; 113: 100–107. DOI: 10.1093/qjmed/hcz234
44. Sasaki T, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Ohmori H, Nishiguchi Y, et al. Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer. *Int J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3877. DOI: 10.3390/ijms21113877
45. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2022; 71: 111–118. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325096
46. Ma T, Wu M, Jia S, Yang L. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J. Colorectal. Dis.* 2020; 35: 2157–2169. DOI: 10.1007/s00384-020-03717
47. Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V, Yuan C, Khalaf N, Khalili H, et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br. J. Cancer.* 2020; 123: 844–851. DOI: 10.1038/s41416-020-0939-y
48. Shao YJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY. Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 460–468. DOI: 10.1111/apt.14835
49. Li DK, Yan P, Abou-Samra AB, Chung RT, Butt AA. Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2018 Jan; 47 (2): 246–258. DOI: 10.1111/apt.14391
50. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 76: 851–866. DOI: 10.1007/s00228-020-02854-8
51. Kim S, Jeong S, Park SJ, Chang J, Choi S, Cho Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: a Korean nationally representative cohort study. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 2865. DOI: 10.3390/jcm11102865
52. Chang TE, Huang YS, Peng CL, Huang YH, Hou MC. Use of proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2019; 82: 756–761. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000157
53. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24: 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001
54. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2023 Apr 8; 80 (8): 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/xxad009
55. 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
56. 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 Jun 4; 10 (6): e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004
57. 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
58. Tawam D, Baladi M, Jungsuwaddee 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. 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
60. 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
61. Nuchaiwong S, Ruengorn C, Awiphan 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
62. 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
63. Lespessailles E, Tourni 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
64. 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
65. 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

Статья поступила / Received 24.12.23
Получена после рецензирования / Revised 15.02.24
Принята в печать / Accepted 10.04.24

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876. SPIN-код: 2414-6938

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID 0000-0003-0385-8232. SPIN-код: 8566-7424

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

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

About the authors

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

Degovtsov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Surgery. E-mail: edego2001@mail.ru ORCID 0000-0003-0385-8232

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

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

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Ингибиторы протонной помпы в онкологической практике: побочные эффекты при длительном применении и лекарственное взаимодействие. *Медицинский алфавит.* 2024; (17): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-33-37>

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem. *Medical alphabet.* 2024; (17): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-33-37>

