

К вопросу о безопасности приема ингибиторов протонной помпы

Е. А. Лосик

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Safety of proton pump inhibitors

Ye.A. Losik

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university,
Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational
government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть последние данные о возможных механизмах развития побочных эффектов ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Основные положения. Ингибиторы протонной помпы представляют собой класс препаратов, которые блокируют H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка. В связи с этим они широко применяются у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Короткие курсы ИПП переносятся пациентами хорошо и редко вызывают побочные эффекты. Рассматривается возможность развития дефицита железа, витамина B_{12} , магния при длительном их приеме. Особый интерес представляет взаимосвязь между приемом ИПП и развитием остеопороза. Описаны случаи острого интерстициального нефрита, ассоциированного с терапией ИПП. Дискутабельным остается вопрос об увеличении риска развития кишечных инфекций, *C. difficile*-ассоциированной болезни, а также спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени.

Заключение. Большинство побочных эффектов развивается у лиц старшей возрастной группы и с наличием фоновых заболеваний. Таким образом, ИПП могут расцениваться лишь как дополнительный фактор риска, а перед началом длительного лечения необходимо взвешивать все *pro et contra*.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты.

Aim of review. To present modern data on the possible mechanisms of development of side effects of the proton pump inhibitors (PPI).

Summary. Proton pump inhibitors is the class of pharmaceuticals that block N^+/K^+ -ATPase of gastric parietal cells. In this regard they are widely applied in acid-related diseases of upper gastro-intestinal tract. Short term intake of PPI is well tolerated by patients and can rarely cause side effects. The risk of development of iron deficiency, vitamin B12, magnesium is discussed. The interrelation between PPI intake and osteoporosis development is of special interest. Cases of the PPI-associated acute interstitial nephritis are presented. The risk of intestinal infections development, *C. difficile*-associated disease, and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis patients are still under discussion.

Conclusion. The majority of side effects develops in elderly patients have and concomitant diseases. Thus, PPIs can be considered only as supplementary risk factor, and before onset of the long-term treatment all *pro et contra* consideration should be evaluated.

Key words: proton pump inhibitors, side effects.

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1
Losik Yekaterina A. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — класс препаратов, которые блокируют H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка [1]. Таким образом, основная цель их назначения — уменьшение секреции соляной кислоты, т. е. лечение кислотозависимых заболеваний верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). В связи с высокой эффективностью и малым количеством побочных проявлений ИПП нашли широкое применение в последние десятилетия. Так, например, в США за период с 2001 по 2010 г. число пациентов в отделениях интенсивной терапии, получающих ИПП, увеличилось более чем в 2 раза — с 3 до 7,2% [2]. Настоящий обзор посвящен побочным эффектам приема ИПП.

Короткие курсы блокаторов H^+/K^+ -АТФазы применяют при лечении функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни. Побочные реакции при подобном назначении возникают в 1–5% случаев. Чаще всего пациенты жалуются на тошноту, диарею, запоры, головную боль, появление сыпи [3]. Таким образом, применение коротких курсов ИПП в рекомендованных дозах переносится больными удовлетворительно и не приводит к прерыванию терапии.

Однако существуют показания для длительно-го/пожизненного приема ИПП: пищевод Баррета, синдром Золингера–Эллисона, терапия *нестероидными противовоспалительными средствами* (НПВС) и/или аспирином у пациентов с ревматологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Под «длительным» большинство исследователей подразумевают применение ИПП более 6 месяцев. За десятилетия использования этих лекарственных препаратов было выявлено увеличение риска развития таких заболеваний, как остеопороз, бактериальная пневмония, кишечные инфекции, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, интерстициальный нефрит, микроскопический колит, спонтанный бактериальный перитонит у пациентов с циррозом печени, а также риск возникновения дефицита микроэлементов и витаминов — железа, магния, витамина B_{12} .

Остеопороз

В настоящее время остеопороз представляется одной из самых важных проблем для больных старшей возрастной группы. Согласно докладу ВОЗ, более 200 миллионов женщин страдают остеопорозом [4]. В 2000 г. во всем мире было зафиксировано около 9 миллионов случаев переломов, связанных с остеопорозом [5]. В связи с этим прилагаются большие усилия, направленные на изучение факторов, увеличивающих риск развития остеопороза, в том числе на исследование влияния приема лекарственных препаратов.

После двух десятилетий широкого применения ИПП появились данные о том, что их длительный

прием ассоциирован с увеличением риска переломов, связанных с остеопорозом. Предполагаемый механизм увеличения такого риска сопряжен с изменением pH в желудке на фоне приема ИПП и нарушением высвобождения ионов Ca из нерастворимых солей пищи. Кроме того, нарушение абсорбции Ca может способствовать развитию вторичного компенсаторного гиперпаратиреоза, что увеличивает резорбцию костной ткани остеокластами [6]. Около 30 лет назад результаты исследований с подопытными животными показали возможность ИПП вмешиваться в нормальный остеосинтез за счет снижения активности H^+/K^+ -АТФазы остеокластов [7]. Таким образом, эти предполагаемые механизмы у пациентов, вынужденных длительно принимать ИПП, могут увеличивать риск возникновения переломов.

Проведенный в 2011 г. мета-анализ 11 из 1809 исследований, удовлетворяющих критериям качественного анализа, продемонстрировал, что относительный риск развития переломов при длительном приеме ИПП составляет 1,3 (95% ДИ 1,15–1,48), а риск перелома шейки бедра — 1,34 (95% ДИ 1,09–1,66) [6]. Результаты исследования L.E. Targownik и соавт. свидетельствуют об увеличении относительного риска в зависимости от длительности применения ИПП. Так, при приеме ИПП в течение 5 лет относительный риск перелома шейки бедра составил 1,62 (95% ДИ 1,20–2,58, $p=0,04$), а при приеме на протяжении 7 лет и более — 4,55 (95% ДИ 1,68–12,29, $p=0,002$) [8]. Поэтому в 2010 г. FDA рекомендовало внести в инструкцию к ИПП указания на то, что при использовании высоких доз или длительном назначении возрастает риск переломов бедра, запястья и позвоночника. Но не следует забывать, что наибольшая опасность развития переломов была у пациентов с сочетанными факторами риска: пожилой возраст, женский пол, остеопения/остеопороз, наличие переломов в анамнезе, прием глюкокортикостероидов, дефицит массы тела, недостаточность эстрогенов, низкая физическая активность, малая инсоляция, сахарный диабет, тиреотоксикоз, курение, алкоголизм. Длительный прием ИПП в настоящее время рассматривается как один из факторов риска, который чаще всего может реализоваться у соматически ослабленных пациентов.

Пневмония

Большое внимание уделяется риску развития внебольничной бактериальной пневмонии на фоне приема ИПП. Предполагается наличие трех механизмов увеличения такого риска (рис. 1). Из-за изменения pH верхние отделы ЖКТ могут колонизироваться бактериями с последующей их аспирацией в дыхательные пути [9]. Переносчик протонов, H^+/K^+ -АТФаза, был обнаружен в эпителиальных клетках легких, поэтому изменение

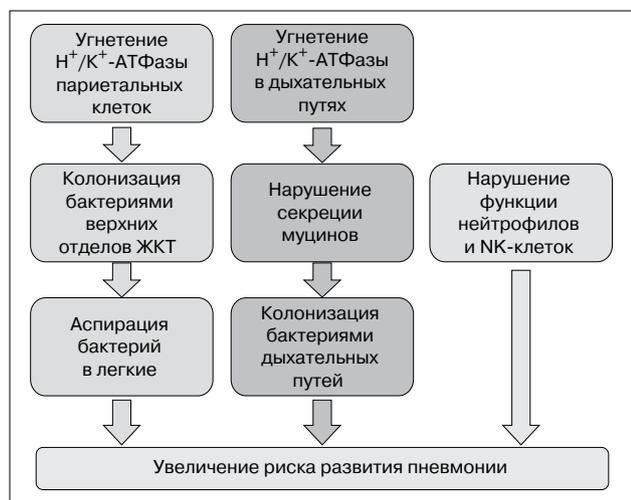


Рис. 1. Предполагаемые механизмы увеличения риска развития бактериальной пневмонии на фоне приема ингибиторов протонной помпы

Относительный риск развития бактериальной пневмонии у пациентов на фоне приема ингибиторов протонной помпы по М. Sarkar и соавт. [12]

Длительность приема	Относительный риск	95% ДИ
В течение 2 дней	6,53	3,95–10,80
В течение 7 дней	3,79	2,66–5,42
В течение 14 дней	3,21	2,46–4,18
В течение 30 дней	1,02	0,97–1,08

его функции при приеме ИПП может приводить к нарушению секреции муцинов [10]. Еще одним механизмом может служить уменьшение цитотоксической активности НК-клеток [11].

В 2011 г. был проведен мета-анализ исследований, изучавших риск развития пневмонии. Выявлено, что относительный риск при приеме ИПП составил 1,27 (95% ДИ 1,11–1,46), при этом при использовании H_2 -блокаторов он равнялся 1,22 (95% ДИ 1,09–1,36) [9]. Некоторые исследователи отмечают, что риск уменьшается с увеличением длительности применения ИПП – в первые дни он максимальный (см. таблицу).

Наибольший риск выявляется у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями легких, лиц, принимающих иммуносупрессоры или глюкокортикостероиды, у больных с хроническими инфекциями легких, нуждающихся в проведении курсов антибиотикотерапии [13]. Высокий риск пневмонии в первые дни приема ИПП может свидетельствовать и о возможной идиосинкразической реакции по типу пневмонита с последующим развитием бактериальной инфекции.

Таким образом, конкретные механизмы влияния ИПП на риск развития пневмонии до конца пока не определены.

Кишечные инфекции и *C. difficile*

Известно, что кислота желудочного сока выполняет важную защитную функцию в отношении микробов, поступающих извне. В связи с этим оценка влияния приема ИПП на риск развития кишечных инфекций и *C. difficile* представляется весьма интересной. Предполагается, что уменьшение pH желудочного сока может способствовать колонизации нижних отделов ЖКТ вегетативными формами *C. difficile* [14], а также кишечными инфекциями, например *Salmonella enteritidis* RR или *Salmonella typhimurium* DT104 [15]. Важную роль может играть и уменьшение активности НК-клеток [11]. В целом большинство исследователей склоняются к тому, что у лиц, принимающих ИПП, риск развития инфекции *C. difficile* выше, чем при отсутствии такой терапии. Однако стоит обратить внимание на выраженную гетерогенность больных, включенных в исследования, что затрудняет получение достоверных результатов [16].

К факторам возможного инфицирования *C. difficile* при назначении ИПП относят возраст старше 65 лет, женский пол, длительное пребывание в стационаре, прием антибиотиков и иммуносупрессоров, наличие воспалительных заболеваний кишечника, почечной недостаточности или онкологической патологии. Согласно исследованию S. Dial, относительный риск инфицирования *C. difficile* при использовании ИПП составляет 2,9 (95% ДИ 2,4–3,4), при наличии воспалительных заболеваний кишечника – 3,6 (95% ДИ 2,6–5,1), у пациентов с почечной недостаточностью – 3,7 (95% ДИ 2,4–5,6) [17]. Результаты анализа госпитализированных больных свидетельствуют о высоком риске инфицирования при совместном приеме ИПП и антибиотиков (относительный риск 5,4; 95% ДИ 2,2–13,2), а также при назначении комбинации ИПП, антибиотиков и химиотерапии (относительный риск 43,2; 95% ДИ 5,7–330,4) [18]. Таким образом, прием ИПП можно рассматривать как один из факторов риска развития инфекции *C. difficile*, наибольший вклад при этом вносят сопутствующие заболевания у пациентов и проводимая терапия.

В 2007 г. был опубликован систематический обзор исследований, включавший более 11 тысяч больных: относительный риск развития кишечных инфекций при приеме ИПП составил 3,3 (95% ДИ 1,84–6,02) [15]. Интересным представлялось изучение вклада факторов риска в возникновение кишечных инфекций. Так, относительный риск развития последних при наличии в анамнезе путешествий составлял 3,4 (95% ДИ 2,0–5,7), сахарного диабета – 4,1 (95% ДИ 1,1–17,0), при терапии омепразолом – 3,5 (95% ДИ 1,1–12,0), контакте с домашними животными – 11,3 (95% ДИ 1,2–10,5) [19]. Таким образом, прием ИПП

увеличивает риск развития кишечных инфекций. Однако риск данного побочного эффекта у этой группы препаратов сопоставим с таковым у пациентов с соматическими заболеваниями, например сахарным диабетом.

Острый интерстициальный нефрит

Острый интерстициальный нефрит (ОИН) — воспалительное поражение почек неинфекционной (абактериальной) природы с локализацией патологического процесса в интерстиции и поражением канальцевого аппарата нефронов (тубулоинтерстициальный нефрит). При приеме ИПП развитие острого интерстициального нефрита рассматривается как идиосинкразическая реакция. Клиническая картина ОИН включает в себя появление лихорадки, сыпи и артралгий. Кроме того, возможны неспецифические жалобы — тошнота и/или рвота, слабость, потеря массы тела. Лабораторно выявляются повышение уровня креатинина в сыворотке крови и изменения в общем анализе мочи — пиурия, гематурия, протеинурия.

В 2013 г. были опубликованы результаты анализа более 850 случаев ОИН, группа контроля составила более 3000 пациентов [20]. Прием ИПП ассоциирован с повышенным риском развития ОИН (относительный риск 1,72, 95% ДИ 1,27–2,32). Подобные результаты выявлены для НПВС (относительный риск 1,64, 95% ДИ 1,35–2,00), диуретиков (относительный риск 2,28, 95% ДИ 1,78–2,92), антибиотиков (относительный риск 3,66, 95% ДИ 2,86–4,68). Кроме того, важную роль может играть наличие хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (относительный риск 1,51, 95% ДИ 1,21–2,89), сахарный диабет (относительный риск 2,74, 95% ДИ 2,09–3,60), заболевания печени (относительный риск 7,38, 95% ДИ 2,88–18,91), застойная сердечная недостаточность (относительный риск 9,51, 95% ДИ 3,90–23,20).

В подавляющем большинстве случаев явления почечной недостаточности носят обратимый характер и проходят через 2–3 недели, однако нарушение концентрационной функции почек может сохраняться на протяжении 2–3 месяцев и более. Выявление признаков ОИН требует немедленной отмены препарата. Чаще всего лечение ограничивается симптоматической терапией (при необходимости назначение диуретиков, гипотензивных средств, коррекция водно-электролитного баланса). Важным является соблюдение диеты с низким содержанием белка. Редко возникает потребность в глюкокортикоидах или проведении гемодиализа.

Спонтанный бактериальный перитонит

У пациентов с циррозом печени инфицирование асцитической жидкости является грозным осложнением, значимо влияющим на продолжи-

тельность жизни больного. В 2011 г. был опубликован мета-анализ, посвященный оценке риска развития *спонтанного бактериального перитонита* (СБП) при приеме ИПП. Выявлено, что относительный риск составил 2,77 (95% ДИ 1,82–4,23) [21]. В качестве механизма увеличения риска рассматривалось изменение кишечной микрофлоры при увеличении рН желудочного сока. Однако впоследствии результаты мультицентрового исследования, включавшего более 500 больных циррозом печени, не подтвердили увеличение риска развития СБП на фоне терапии с применением ИПП [22]. Учитывая противоречивость данных, в настоящее время у пациентов с циррозом печени и асцитом рекомендуется взвешивать возможный риск при назначении ИПП, а также принимать необходимые меры для своевременной диагностики СБП.

Микроскопический колит

Микроскопический колит (МК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, проявляющееся водянистой диареей и болями в животе при нормальной рентгенологической и эндоскопической картине. Диагноз может быть установлен только с помощью морфологического исследования, которое позволяет выявить также форму колита (лимфоцитарный либо коллагеновый). Предполагаемые механизмы увеличения риска микроскопического колита при приеме ИПП представлены на рис. 2.

Помимо изменения кишечной микрофлоры под воздействием высокого рН, ИПП могут угнетать H^+/K^+ -АТФазу эпителиальных клеток толстой кишки, нарушая тем самым баланс электролитов [23]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что ИПП могут нарушать функцию плотных контактов между эпителиоцитами, что приводит к увеличению про-

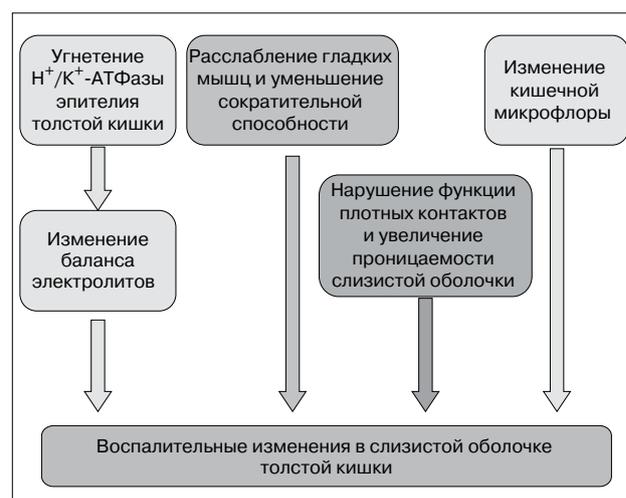


Рис. 2. Предполагаемые механизмы увеличения риска развития микроскопического колита на фоне приема ингибиторов протонной помпы

нищаемости слизистой оболочки [24]. Некоторые авторы отмечают, что при приеме омепразола и лансопразола наблюдается расслабление гладкой мускулатуры и уменьшение ее сократительной способности [25].

В Голландии был проведен анализ 95 случаев МК [23]. Выявлено, что относительный риск развития колита у пациентов, принимающих ИПП, составил 4,5 (95% ДИ 2,0–9,5), для НПВС — 2,3 (95% ДИ 0,8–6,5), для ингибиторов АПФ — 1,8 (95% ДИ 0,5–4,4). Поэтому в настоящее время большинство исследователей склонны полагать, что терапия с применением ИПП может способствовать развитию микроскопического колита [26].

Дефицит железа и витамина В₁₂

Соляная кислота желудочного сока играет основополагающую роль в абсорбции витаминов и микроэлементов: именно при низких значениях рН наблюдается наиболее полное их высвобождение из продуктов питания и превращение из нерастворимых соединений в растворимые. Так, например, в кислой среде происходит присоединение R-протеина к витамину В₁₂, что необходимо для дальнейшей транспортировки получившегося комплекса в двенадцатиперстную кишку.

Результаты проведенных исследований в отношении влияния ИПП неоднозначны. Некоторые авторы демонстрируют увеличение относительного риска дефицита витамина В₁₂, особенно при длительном использовании ИПП: при приеме в течение менее 12 месяцев — 1,03 (95% ДИ 0,46–2,31), более 12 месяцев — 4,46 (95% ДИ 1,49–13,33) [27]. Однако существуют данные и об отсутствии негативного эффекта. На протяжении 3 лет и более проводилось наблюдение за 125 пациентами старше 65 лет, получающими ИПП. Достоверных различий в уровне витамина В₁₂ по сравнению с группой контроля, сходной по полу и возрасту, не получено [28].

Соляная кислота играет важную роль в преобразовании негемового железа в двухвалентное железо, которое может образовывать комплексы с аскорбиновой кислотой и сахарами, необходимыми для абсорбции [29]. Именно с высокими значениями рН некоторые исследователи связывают нарушение всасывания железа у пациентов на фоне приема ИПП [30]. В то же время имеются сведения об отсутствии влияния последних на метаболизм железа [31], в том числе при длительном применении в высоких дозах, в частности у больных с синдромом Золлингера–Эллисона [32].

В настоящее время рекомендаций по контролю за уровнем железа или витамина В₁₂ в сыворотке крови у лиц, длительно принимающих ИПП, не существует. Противоречивость результатов исследований обычно объясняется большой гете-

рогенностью изучаемой популяции (пол, возраст, сопутствующие заболевания).

Гипомагниемия

Опубликовано менее 50 случаев развития гипомагниемии у пациентов, получающих терапию ИПП. Чаще всего этот побочный эффект связывают либо с уменьшением абсорбции магния в кишечнике из-за воздействия на плотные контакты между эпителиоцитами, либо с нарушением работы ионных каналов TRPM6 и TRPM7 (транзиторный рецепторный потенциал меластатина), которые вовлечены в абсорбцию магния. Изменение работы этих каналов может быть связано с изменением рН кишечного содержимого, вместе с тем не отвергается возможность генетических особенностей (наличие мутаций у гетерозигот TRPM6/7) [33].

Клинически гипомагниемия проявляется развитием тремора, судорог, слабости, галлюцинаций, беспокойства, возбуждения, а также головокружением, тошнотой, потерей сознания, возникновением гипокалиемии и гипокальциемии. Наиболее опасными являются развитие нарушений ритма сердца в виде удлинения интервала Q–T и появление жизнеугрожающих аритмий. При обнаружении гипомагниемии необходимо отменить ИПП и провести коррекцию водно-электролитного баланса.

Заключение

Ингибиторы протонной помпы с успехом применяются у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Короткие курсы ИПП переносятся больными хорошо и редко вызывают побочные эффекты. При длительном приеме увеличивается риск развития переломов, связанных с остеопорозом, появления кишечных инфекций и *C. difficile*, дефицита железа и витамина В₁₂. Поэтому перед назначением ИПП рекомендовано оценивать наличие других факторов риска заболеваний для формирования групп высокого риска и своевременной диагностики возможных осложнений.

Немедленное прекращение терапии необходимо при появлении электролитных нарушений в связи с возможным развитием жизнеугрожающих аритмий и развитии острого интерстициального нефрита.

Обращает внимание тот факт, что большинство побочных эффектов возникает у пациентов старшей возрастной группы и с наличием фоновых заболеваний.

Таким образом, ИПП могут расцениваться лишь как дополнительный фактор риска. Исключение составляет острый интерстициальный нефрит, являющийся идиосинкразической реакцией при приеме ИПП.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Метаболическая организация функций желудка. Л.: Наука, 1981. 215 с.
1. *Ivashkin V.T.* Metabolic organization of stomach functions. L.: Science, 1981. 215 p.
2. *Mazer-Amirshahi M., Mullins P.M., van den Anker J., Meltzer A., Pines J.M.* Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US emergency departments. *Am J Emerg Med* 2014; 32(6):618-22.
3. *McCarthy D.M.* Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: Clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(6):624-31.
4. *Kanis J.A., Oden A., Johnell O., Johansson H., de Laet C., Brown J., et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1033-46.
5. *Johnell O., Kanis J.A.* An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1726-33.
6. *Eom C.S., Park S.M., Myung S.K., Yun J.M., Ahn J.S.* Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: A meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9(3).
7. *Tuukkanen J., Väänänen H.K.* Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1986; 38(2):123-5.
8. *Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J., Prior H.J., Leung S., Leslie W.D.* Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179(4):319-26.
9. *Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E.G., Park S.M., Lee K.S.* Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183(3).
10. *Altman K.W., Waltonen J.D., Tarjan G., Radosevich J.A., Haines G.K.* 3rd. Human lung mucous glands manifest evidence of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116:229-34.
11. *Aybay C., Imir T., Okur H.* The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol* 1995; 26(6):1413-8.
12. *Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X.* Proton pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149(6):391-8.
13. *Vakil N.* Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2):17-20.
14. *Dial S., Delaney J.A., Barkun A.N., Suissa S.* Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294(23):2989-95.
15. *Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P.* Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9):2047-56.
16. *Tleyjeh I.M., Bin Abdulhak A.A., Riaz M., Alasmari F.A., Garbati M.A., AlGhamdi M., et al.* Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: A contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(12): e50836.
17. *Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., Huang A., Menzies D.* Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171:33-8.
18. *Cunningham R., Dale B., Undy B., Gaunt N.* Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect* 2003; 54:243-5.
19. *Neal K.R., Slack R.C.* Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for campylobacter gastroenteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect* 1997; 119(3):307-11.
20. *Klepser D.G., Collier D.S., Cochran G.L.* Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrology* 2013; 14:150.
21. *Trikudanathan G., Israel J., Cappa J., O'Sullivan D.M.* Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6):674-8.
22. *Terg R., Casciato P., Garbe C., Cartier M., Stieben T., Mendizabal M., Niveyro C., Benavides J., Marino M., Colombato L., Barbara D., Silva M., Salgado P., Barreyro F., Fassio E., Gadano A.; Study Group of Cirrhosis Complications of the Argentine Association for the Study of Liver Disease.* Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62(5):1056-60.
23. *Keszthelyi D., Jansen S.V., Schouten G.A., de Kort S., Scholtes B., Engels L.G.J.B., Masclee A.A.M.* Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1124-8.
24. *Murray L.J., Gabello M., Rudolph D.S., Farrell C.P., Morgan M., Martin A.P., Underwood J.C., Valenzano M.C., Mullin J.M.* Transmucosal gastric leak induced by proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1408-17.
25. *Mullin J.M., Gabello M., Murray L.J., Farrell C.P., Bellows J., Wolov K.R., Kearney K.R., Rudolph D., Thornton J.J.* Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today* 2009; 14:647-60.
26. *Pascua M.F., Kedia P., Weiner M.G., Holmes J., Ellenberg J., Lewis J.D.* Microscopic colitis and medication use. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2010; 2010(3):11-9.
27. *Valuck R.J., Ruscin J.M.* A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:422-8.
28. *Den Elzen W.P., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souverein J.H., le Cessie S., Assendelft W.J., Gusseloo J.* Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(6):491-7.
29. *Ito T., Jensen R.T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B₁₂, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(6):448-57.
30. *Sharma V.R., Brannon M.A., Carlross E.A.* Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004; 97(9):887-9.
31. *Koop H., Bachem M.G.* Serum iron, ferritin, and vitamin B₁₂ during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(4):288-92.
32. *Stewart C.A., Termanini B., Sutliff V.E., Serrano J., Yu F., Gibril F., Jensen R.T.* Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(1):83-98.
33. *Cundy T., Dissanayake A.* Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(2):338-41.