

УДК 615.065
ББК 53.52

Д.И. ТРУХАН, Л.В. ТАРАСОВА, Т.Е. СТЕПАШИНА

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: В ФОКУСЕ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, остеопороз, гипокальциемия, перелом бедра, перелом запястья, перелом позвонков.

Ингибиторы протонной помпы являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний. Долгое время ингибиторы протонной помпы считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Ряд современных клинических исследований отмечает, что при назначении ингибиторов протонной помпы в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

Цель обзора – изучение влияния длительного применения ингибиторов протонной помпы на состояние костной ткани и риск развития остеопоретических переломов.

Материалы и методы. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ингибиторов протонной помпы, включавший источники, опубликованные до 1 декабря 2023 г., с акцентом на влияние ингибиторов протонной помпы на состояние костной ткани и возможный риск переломов.

Результаты. Согласно многочисленным исследованиям, длительное использование ингибиторов протонной помпы связано с повышенным риском переломов бедра, позвонков и запястья. Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленных ингибированием секреции кислоты ингибиторами протонной помпы) и электролитными нарушениями (гипокальциемия).

Выводы. Следует тщательно взвесить все плюсы и минусы назначения ингибиторов протонной помпы у пациентов, имеющих в анамнезе указания на переломы, связанные с остеопорозом. При курации коморбидных/мультиморбидных пациентов ингибиторы протонной помпы следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов.

Введение. В настоящее время важными компонентами рациональной фармакотерапии, наряду с эффективностью, являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [3]. К базисным причинам коморбидности/мультиморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [4, 5].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний [1, 2]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения [24]. Однако в современных клинических рекомендациях отмечается [1, 2], что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов.

Цель обзора – изучение влияния длительного применения ИПП на состояние костной ткани и риск развития остеопоретических переломов.

Материалы и методы. Проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший

источники до 1 декабря 2023 г., с акцентом на влияние ИПП на состояние костной ткани и возможный риск переломов.

Результаты. Согласно многочисленным наблюдательным исследованиям, исследованиям «случай–контроль», когортным исследованиям, более ранним метаанализам, объединённым в систематический обзор, длительное использование ИПП может быть связано с повышенным риском переломов бедра, позвоночника и запястья, но признается частично из-за отсутствия необратимого воздействия ИПП на потерю минеральной плотности кости [16]. Работы других научных коллективов не исключают возможности исходно сниженного уровня минеральной плотности кости пациентов, имеющих показания к длительному приёму ИПП, что затрудняет изолированное влияние ИПП на состояние костной ткани [32].

При этом необходимо отметить, что еще в мае 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о связи между использованием ИПП и повышенным риском переломов бедра, запястья и позвоночника [28, 29].

Повышенный риск переломов может быть связан с гипергастринемией и гипохлоргидрией (обусловленных ингибированием секреции кислоты ИПП), которые являются двумя основными механизмами, влияющими на ремоделирование костей, абсорбцию минералов и мышечную силу, что способствует повышению риска переломов среди пользователей ИПП [14, 33].

Кроме того, причиной нарушения структуры костной ткани могут быть электролитные нарушения. Так, согласно анализу более 10 млн отчетов из Системы сообщения о нежелательных явлениях FDA (FAERS), электролитные нарушения в значительной степени связаны с применением ИПП [21]. 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 [6, 17, 21, 22, 30].

В метаанализе ученых из США, включавшем 11 когортных исследований «случай–контроль», было обнаружено, что использование ИПП несколько увеличивает частоту переломов бедра (относительный риск (ОР) = 1,30, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) = 1,19–1,43), позвоночника (ОР = 1,56, 95% ДИ = 1,31–1,85) и любой локализации (ОР = 1,16, 95% ДИ = 1,04–1,30) [35]. Вместе с тем применение H₂-гистаминоблокаторов не было связано с риском переломов [35].

На основании данных канадского многоцентрового исследования остеопороза установлено, что использование ИПП связано со значительно более низким исходным уровнем минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и бедре в целом, поэтому использование ИПП в течение 10 лет, по-видимому, не связано с ускоренной потерей МПК [32]. Результаты иранского исследования показали, что применение ИПП у пациентов без факторов риска остеопороза, определяемых T-критерием бедренной кости, по сравнению с контрольной группой было связано с повышенным риском развития остеопороза и остеопении в бедренных костях [7]. Частое применение ИПП связано со значительно худшим результатом в отношении профиля МПК и оказывает негативное влияние на здоровье костей [13]. Британские ученые, используя данные более

чем 5000 мужчин и женщин, подтвердили, что использование ИПП связано со снижением МПК позвоночника и общей МПК бедер [36].

В тайваньском метаанализе 24 обсервационных исследований с 2 103 800 участниками (из них 319 568 пациентов с переломом бедра) показано, что пациенты, принимавшие ИПП, имели больший риск перелома бедра, чем пациенты, не получавшие терапии ИПП (ОР = 1,20, 95% ДИ = 1,14–1,28, $p < 0,0001$) [26]. В американском метаанализе отмечена умеренная связь между применением ИПП и повышенным риском переломов бедра (отношение шансов (ОШ) = 1,25, 95% ДИ = 1,14–1,37) и позвонков (ОШ = 1,50, 95% ДИ = 1,32–1,72) [23].

В китайском метаанализе 18 исследований, включая 9 исследований «случай–контроль» и 9 проспективных наблюдательных исследований (244 109 случаев переломов), продемонстрировано, что использование ИПП увеличивает риск переломов бедра (ОР = 1,26, 95% ДИ = 1,16–1,36), перелома позвоночника (ОР = 1,58, 95% ДИ = 1,38–1,82) и переломов любой локализации (ОР = 1,33, 95% ДИ = 1,15–1,54) [37]. Сходные результаты получены и в последующем китайском метаанализе [19].

В южнокорейском популяционном общенациональном гнездовом исследовании «случай–контроль» пациенты с остеопорозными переломами ($n = 59\ 240$) были сопоставлены с контрольной группой без переломов [25]. Чем выше было совокупное использование ИПП, тем выше риск остеопоротических переломов ($p < 0,001$). Риск остеопоротического перелома у пациентов, совокупный прием ИПП которых составлял более 1 года, был выше, чем у остальных (ОШ = 1,42, 95% ДИ = 1,32–1,52). Пациенты, которые регулярно использовали ИПП в течение последнего года, имели более высокий риск остеопоротического перелома, чем пациенты, принимавшие исключительно H₂-гистаминоблокаторы (ОШ = 1,37, 95% ДИ = 1,26–1,50).

В исследовании, проведенном в Тайване [18], показано, что применение ИПП связано с повышенным риском остеопороза, перелома бедра и позвонка у пациентов, перенесших инсульт, соответственно ОР = 1,79 ($p < 0,001$), 1,41 ($p = 0,039$) и 1,82 ($p < 0,001$).

Ряд экспериментальных работ посвящен отдельным препаратам из группы ИПП. Так, в экспериментальном исследовании китайских ученых показано, что длительное введение лансопризола вызывает симптомы остеопороза у мышей. Лансопризол вызывал повышение уровня кальция в остеобластах в зависимости от концентрации. Внутриклеточный кальций Ca²⁺ сохранялся в высокой концентрации, тем самым вызывая стресс эндоплазматического ретикулума, и индуцировал апоптоз остеобластов [9]. В экспериментальной работе индийские ученые [8] доказали негативное влияние применения пантопризола на уровни Ca²⁺ и Mg²⁺, что может влиять на TRPM7 (канал меластатиноподобного переходного рецепторного потенциала 7) – опосредованное ремоделирование кости, что является возможным механизмом развития остеопороза при использовании пантопризола.

Связь ИПП с повышенным риском переломов не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах [10, 15, 20, 27, 34]. В сравнительных исследованиях отмечается, что риск этих же побочных эффектов при использовании H₂-гистаминоблокаторов был существенно ниже или отсутствовал [25, 35].

В 2022 г. опубликованы рекомендации экспертов американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), посвященные вопросам отмены ИПП, в которых отмечается, что необходимо ограничить ненадлежащее использование ИПП (чрезмерное употребление, неправильное применение, высокие дозы

ИПП без четких показаний и прием препаратов не по назначению); ИПП всегда следует применять в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов легкой и средней степени тяжести; пациентам с четкими показаниями (пищевод Барретта, эрозивный эзофагит C/D и ряд других) следует продолжать длительное применение ИПП под регулярным контролем побочных эффектов [31].

Актуальна и еще одна рекомендация AGA, что ИПП следует применять по показаниям в течение как можно более короткой продолжительности и в минимальной эффективной дозе для купирования симптомов [11], о которой следует помнить при курации коморбидных/мультиморбидных пациентов.

Выводы. Влияние длительного применения ИПП на состояние костной ткани подтверждается многочисленными исследованиями, известен патогенез данного процесса. Сообщается о потенциальной связи продолжительности приёма ИПП и выраженности остеодистрофических процессов.

Четких определений критической длительной терапии ИПП нет. В клиническом контексте использование ИПП в течение более 8 недель может быть разумным определением длительного применения у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и более 4 недель у пациентов с язвенной болезнью или функциональной диспепсией [12]. Следует тщательно взвесить все плюсы и минусы назначения более длительного применения ИПП у пациентов, имеющих анамнезе указания на переломы или другие клинико-диагностические симптомы, связанные с остеопорозом.

Данная работа направлена на актуализацию глубокого изучения вопроса побочных эффектов долгосрочного приёма ИПП в Российской Федерации, результатом которого стала бы чёткая структура частоты встречаемости остеопороза и остеопаретических переломов относительно других зарегистрированных в международных базах данных по нежелательным реакциям побочных эффектов ИПП при длительном применении. В настоящее время неизвестно о наличии и результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по проблеме.

Литература

1. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) / Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2. С. 3–21.
2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30(4). С. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
3. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 81–87.
4. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности // Клинический разбор в общей медицине. 2020. № 2. С. 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015.
5. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности // Справочник поликлинического врача. 2019. № 2. С. 10–18.
6. Al Ali H.S., Jabbar A.S., Neamah N.F., Ibrahim N.K. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones.* 2022, vol. 54(4), pp. 585–594.
7. Arj A., Razavi Zade M. et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis.*, 2016, vol. 19(9), pp. 864–868. DOI: 10.1111/1756-185X.12866.
8. Bhargavi V. Desai, Misbah N. Qadri, Bhavin A. Vyas. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2022, vol. 78(1), pp. 35–41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3.

9. Cheng Z., Liu Y. *et al.* Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med.*, 2022, vol. 28(1), p. 21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x.
10. Chinzon D., Domingues G., Tosetto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol.* 2022, vol. 59(2), pp. 219–225 DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
11. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. 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, vol. 152(4), pp. 706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
12. Hastrup P.F., Jarbøl D.E. *et al.* When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021, vol. 8, e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563.
13. Hussain M.S., Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, 2021, vol. 33(5), pp. 567–579. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0203.
14. Insogna K.L. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.*, 2009, vol. 104(2), pp. S2–4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44.
15. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2018, vol. 24, pp. 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
16. Lespessailles E., Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(18), 10733. DOI: 10.3390/ijms231810733.
17. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.*, 2009, vol. 27(6), pp. 635–642. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x.
18. Lin S.M., Yang S.H., Liang C.C., Huang H.K. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.*, 2018, vol. 29(1), pp. 153–162. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2.
19. Liu J., Li X., Fan L. *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.*, 2019, vol. 218, pp. 213–223. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058.
20. Maideen N.M.P. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J.*, 2023, vol. 59(2), pp. 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
21. Makunts T., Cohen I.V., 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, vol. 9, 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7.
22. Morris C., Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr.*, 2017, vol. 40(2), pp. 79–80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., Dentino A. *et al.* Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.*, 2011, vol. 106, pp. 1209–1218. DOI: 10.1038/ajg.2011.113.
24. Novotny M., Klimova B., Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol.*, 2019, vol. 9, 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142.
25. Park J.H., Lee J., Yu S.Y. *et al.* Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.*, 2020, vol. 20(1), p. 407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3.
26. Poly T.N., Islam M.M., Yang H.C. *et al.* Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019, vol. 30(1), pp. 103-114. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y.
27. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. *et al.* Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2021, vol. 54(2), pp. 129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.
28. Sobel R.E., Bate A., Marshall J. *et al.* Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2018, vol. 27(3), pp. 332–339. DOI: 10.1002/pds.4392.
29. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol.*, 2019, vol. 114, pp. 360–361. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000053.
30. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Under-recognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep.*, 2022, vol. 23, e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893.
31. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology.* 2022, vol. 162, pp. 1334–1342. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.
32. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. *et al.* The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.*, 2012, vol. 107(9), pp. 1361–1369. DOI: 10.1038/ajg.2012.200.

33. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.*, 2019, vol. 16, p. 1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571.

34. Thurber K.M., Otto A.O., Stricker S.L. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm.*, 2023, vol. 80(8), pp. 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009.

35. Yu E.W., Bauer S.R., Bain P.A., Bauer D.C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.*, 2011, vol. 124, pp. 519–526. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.

36. Zhang X., Adebayo A.S., Wang D. et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res.*, 2023, vol. 38(2), pp. 326–334. DOI: 10.1002/jbmr.4754.

37. Zhou B., Huang Y., Li H. et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016, vol. 27, pp. 339–347. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x.

ТРУХАН ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).

ТАРАСОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; заведующая отделением гастроэнтерологии, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (tlarisagast18@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>).

СТЕПАШИНА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (stepashina.t@mail.ru).

Dmitry I. TRUKHAN, Larisa V. TARASOVA, Tatyana E. STEPASHINA

THE FOCUS ON INCREASED RISK OF FRACTURES IN THEIR PROLONGED USE

Key words: proton pump inhibitors, drug safety, osteoporosis, hypocalcemia, hip fracture, wrist fracture, vertebral fracture.

Proton pump inhibitors are the most effective drugs for the treatment of acid-dependent diseases. For a long time, proton pump inhibitors have been considered to be completely safe drugs both for short-term and long-term use. A number of modern clinical studies note that when prescribing proton pump inhibitors in high doses for a long time, the possibility of side effects should be taken into account.

The purpose of the review is to study the effect of prolonged use of proton pump inhibitors on the condition of bone tissue and the risk of osteoporotic fractures.

Materials and methods. A search was conducted in the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of using proton pump inhibitors, including sources published before December 1, 2023, with an emphasis on the influence of proton pump inhibitors on bone tissue and the possible risk of fractures.

Results. According to numerous studies, prolonged use of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of fractures of the hip, vertebrae and the wrist. An increased risk of fractures may be associated with hypergastrinemia and hypochlorhydria (due to inhibition of acid secretion by proton pump inhibitors), and electrolyte disorders (hypocalcemia).

Conclusions. All the pros and cons of prescribing proton pump inhibitors in patients with a history of fractures associated with osteoporosis should be carefully considered. In the curative care of comorbid/multimorbid patients, proton pump inhibitors should be used if medically required for as short duration as possible and at the minimum effective dose to relieve symptoms.

References

1. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I. et al. VI Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabozevaniy (VI Moskovskie soglasheniya) [VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2017, no. 2, pp. 3–21.

2. Ivashkin V.T., Maev I.V. et al. *Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni* [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2020, no. 30(4), pp. 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
3. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Lekarstvennaya bezopasnost' v gastroenterologii* [Drug safety in gastroenterology]. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2013, no. 4, pp. 81–87.
4. Trukhan D.I. *Ratsional'naya farmakoterapiya v real'noi klinicheskoi praktike skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti* [Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety]. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*, 2020, no. 2, pp. 29–39. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00015.
5. Trukhan D.I., Konshu N.V. *Ratsional'naya farmakoterapiya v klinike vnutrennikh boleznei skvoz' prizmu mul'timorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti* [Rational pharmacotherapy in the clinic of internal diseases through the prism of multimorbidity and drug safety]. *Handbook of a polyclinic doctor*, 2019, no. 2, pp. 10–18.
6. Al Ali H.S., Jabbar A.S., Neamah N.F., Ibrahim N.K. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones.* 2022, vol. 54(4), pp. 585–594.
7. Arj A., Razavi Zade M. et al. Proton pump inhibitors use and change in bone mineral density. *Int J Rheum Dis.*, 2016, vol. 19(9), pp. 864–868. DOI: 10.1111/1756-185X.12866.
8. Bhargavi V. Desai, Misbah N. Qadri, Bhavin A. Vyas. Proton pump inhibitors and osteoporosis risk: exploring the role of TRPM7 channel. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2022, vol. 78(1), pp. 35–41. DOI: 10.1007/s00228-021-03237-3.
9. Cheng Z., Liu Y. et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium signaling pathways. *Mol Med.*, 2022, vol. 28(1), p. 21. DOI: 10.1186/s10020-022-00448-x.
10. Chinzon D., Domingues G., Tosetto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. *Arq Gastroenterol.* 2022, vol. 59(2), pp. 219–225 DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
11. Freedberg D.E., Kim L.S., Yang Y.X. 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, vol. 152(4), pp. 706–715. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
12. Hastrup P.F., Jarbøl D.E. et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021, vol. 8, e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563.
13. Hussain M.S., Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*, 2021, vol. 33(5), pp. 567–579. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0203.
14. Insogna K.L. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.*, 2009, vol. 104(2), pp. S2–4. DOI: 10.1038/ajg.2009.44.
15. Kinoshita Y., Ishimura N., Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J Neurogastroenterol Motil.*, 2018, vol. 24, pp. 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001.
16. Lespessailles E., Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(18), 10733. DOI: 10.3390/ijms231810733.
17. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab.*, 2009, vol. 27(6), pp. 635–642. DOI: 10.1007/s00774-009-0119-x.
18. Lin S.M., Yang S.H., Liang C.C., Huang H.K. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.*, 2018, vol. 29(1), pp. 153–162. DOI: 10.1007/s00198-017-4262-2.
19. Liu J., Li X., Fan L. et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.*, 2019, vol. 218, pp. 213–223. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.058.
20. Maideen N.M.P. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J.*, 2023, vol. 59(2), pp. 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
21. Makunts T., Cohen I.V., 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, vol. 9, 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7.
22. Morris C., Pillans P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia. *Aust Prescr.*, 2017, vol. 40(2), pp. 79–80. DOI: 10.18773/austprescr.2017.019.
23. Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.*, 2011, vol. 106, pp. 1209–1218. DOI: 10.1038/ajg.2011.113.
24. Novotny M., Klimova B., Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol.*, 2019, vol. 9, 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142.
25. Park J.H., Lee J., Yu S.Y. et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000

Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.*, 2020, vol. 20(1), p. 407. DOI: 10.1186/s12877-020-01794-3.

26. Poly T.N., Islam M.M., Yang H.C. et al. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019, vol. 30(1), pp. 103-114. DOI: 10.1007/s00198-018-4788-y.

27. Salvo E.M., Ferko N.C., Cash S.B. et al. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2021, vol. 54(2), pp. 129–143. DOI: 10.1111/apt.16407.

28. Sobel R.E., Bate A., Marshall J. et al. Do FDA label changes work? Assessment of the 2010 class label change for proton pump inhibitors using the Sentinel System's analytic tools // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2018, vol. 27(3), pp. 332–339. DOI: 10.1002/pds.4392.

29. Sugiyama T. Proton pump inhibitor use and fracture risk: an update of drug safety communication needed? *Am J Gastroenterol.*, 2019, vol. 114, pp. 360–361. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000053.

30. Tagboto S. Severe Electrolyte Disturbances Due to Proton Pump Inhibitor Therapy: An Under-recognized Problem with Potentially Severe Sequelae. *Am J Case Rep.*, 2022, vol. 23, e936893. DOI: 10.12659/AJCR.936893.

31. Targownik L.E., Fisher D.A., Saini S.D. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterol.*, 2022, vol. 162, pp. 1334–1342. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.

32. Targownik L.E., Leslie W.D., Davison K.S. et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.*, 2012, vol. 107(9), pp. 1361–1369. DOI: 10.1038/ajg.2012.200.

33. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health.*, 2019, vol. 16, p. 1571. DOI: 10.3390/ijerph16091571.

34. Thurber K.M., Otto A.O., Stricker S.L. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health Syst Pharm.*, 2023, vol. 80(8), pp. 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/zxad009.

35. Yu E.W., Bauer S.R., Bain P.A., Bauer D.C. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.*, 2011, vol. 124, pp. 519–526. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.

36. Zhang X., Adebayo A.S., Wang D. et al. PPI-Induced Changes in Plasma Metabolite Levels Influence Total Hip Bone Mineral Density in a UK Cohort. *J Bone Miner Res.*, 2023, vol. 38(2), pp. 326–334. DOI: 10.1002/jbmr.4754.

37. Zhou B., Huang Y., Li H. et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016, vol. 27, pp. 339–347. DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x.

DMITRY I. TRUKHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).

LARISA V. TARASOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tlarisagast18@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>).

TATYANA E. STEPASHINA – Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (stepashina.t@mail.ru).

Формат цитирования: Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Степашина Т.Е. Ингибиторы протонной помпы: в фокусе повышенный риск переломов при длительном применении [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica.* – 2024. – № 1. – С. 93–100. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-93-100.