

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-32-40  
УДК 615.45+616.34

## ПРОТОНДЫҚ ПОМПА ТЕЖЕГІШТЕРІНІҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ ҚОЛДАНУДЫҢ КЕРІ ӘСЕРЛЕРІ (әдебиеттік шолу)

І. АРШЫНБЕК, <https://orcid.org/0009-0007-7590-3609>,  
Н. АМАНҚОС, <https://orcid.org/0009-0002-7580-8613>,  
А. ҒАЛЫМЖАН, <https://orcid.org/0009-0003-7956-7850>,  
Е. ЖЕКСЕНБАЙ, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
І. КҰРМАНБАЕВА, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
Н. СЕРІК, <https://orcid.org/0009-0002-6492-6198>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Кіріспе.** Қазіргі таңда протон помпасы тежегіштері (ППТ) асқазан-ішек жолдарының ауруларының еміне арналған әмбебап препараттар тобы болып табылады. Олар асқазанның шырышты қабатындағы париетальды жасушалардың апикальды мембранасындағы  $H^+$ - $K^+$ -АТФазаны тежеу арқылы әсер етеді. Осы фармакологиялық әсердің арқасында тұз қышқылының түзілуін, демек оның секрециясын тежеуге болады. ППТ соңғы онжылдықтарда көбірек қолданылуда және шамадан тыс пайдалану және көптеген жанама әсерлер туралы алаңдаушылық бар, сондықтан осы топтағы препараттарды сақтықпен қолдану қажет.

Клиникалық зерттеулердің, мета-талдаулардың, рандомизацияланған когортты зерттеулердің қорытындысы бойынша ұзақ мерзімді ППТ-ны қолдану науқастарда асқазан қатерлі ісігі, сынықтар, бүйрек аурулары, жүрек-қан тамырлары аурулары және деменция, т.б. сияқты ауыр жағымсыз әсерлерге бейімділігін көрсетті.

**Зерттеу жұмысының мақсаты.** ППТ ұзақ мерзімді терапиясындағы ықтимал асқынулар мен жанама әсерлері туралы деректерді ұсыну.

**Материал және әдістері.** Науқастарға ППТ терапиясын ұзақ мерзімге тағайындау кезінде әртүрлі мүшелер мен жүйелерде дамиды жанама әсерлерді, асқынуларды зерттеу туралы халықаралық тәжірибені анықтауға арналған шолу жасалды. Әдебиеттерді іздеу келесі библиографиялық және басқа медициналық мәліметтер базасында жүргізілді: PubMed, GoogleScholarship. Іздеу стратегиясы мына түйінді сөздерді қамтыды: ППТ, протондық помпа тежегіштері, гастропротектор, қауіп-қатер, асқынулар және т.б. Әдістемелік талдау зерттеудің барлық түрлерін қамтыды. Іздеу тек 2010 жылдың қаңтары мен 2022 жылдың қыркүйегі аралығында жарияланған ағылшын тіліндегі ғылыми басылымдармен шектелді. Зерттеуге қосу критерийі: мәліметтер базасында бар толық мәтіндер; ағылшын немесе орыс тілдеріндегі мәтіндер; соңғы 2010-2022 жылдары орындалған немесе жарияланған зерттеулер.

**Нәтижелері.** Зерттеу нәтижелері ППТ ұзақ уақыт қабылдау организмде бірқатар жанама әсерлер тудыратынын көрсетті.

**Талқылауы.** ППТ терапиясы асқазан қышқылының зиянды әсеріне байланысты ауруларды емдеуді түбегейлі өзгертті. Олар ойық жара ауруының, асқазан-өңеш рефлюксінің, гиперсекреторлық бұзылулардың және стероидты емес қабынуға қарсы препараттарды қолданудан туындаған гастропатияның нәтижелерін жақсартты.

ППТ терапиясын бастау немесе жалғастыру туралы шешім қабылдағанда бірнеше маңызды жайттарды ескеру қажет. Жағымсыз әсерлердің негізінен жиілеуі ППТ-нің жоғары тәуліктік дозаларын қабылдаған науқастарда жиі байқалды. Инфекцияларды қоспағанда, ППТ-мен байланысты барлық жағымсыз әсерлер ұзақ мерзімді емдеу аясында пайда болады, сондықтан олардың санын азайту үшін науқастың антисекреторлық терапияға деген қажеттілігін мезгіл-мезгіл қайта бағалау арқылы емдеу ұзақтығын азайту қажет.

Осылайша, бұрын жүргізілген әдебиеттер мен зерттеу деректеріне сүйене отырып, қазіргі уақытта ППТ-ге тән жағымсыз әсерлердің даму жағдайын растаймыз.

**Қорытынды.** ППТ «+» терапиясы қышқылда тәуелді ауруларды емдеуге арналған ең тиімді антисекреторлық препараттар. ППТ тағайындау кезінде дәрігер науқаста жағымсыз әсерлер мен асқынулардың даму қаупін бағалауы және бақылауы керек. Бірнеше дәрі-дәрмектерді қолдану олардың әсер ету ықтималдығын арттырады.

**Негізгі сөздер:** ППТ, протондық помпа тежегіштері, гастропротектор, қауіп-қатер, асқынулар.

**Дәйексөз үшін:** Аршынбек І., Аманқос Н., Ғалымжан А., Жексенбай Е., Құрманбаева І., Серік Н. Протондық помпа тежегіштерінің ұзақ мерзімді қолданудың кері әсерлері (әдебиеттік шолу) // Медицина (Алматы). 2023;2(234):32-40. doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-32-40

### Р Е З Ю М Е

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ (обзор литературы)

И. АРШЫНБЕК, <https://orcid.org/0009-0007-7590-3609>,  
Н. АМАНҚОС, <https://orcid.org/0009-0002-7580-8613>,  
А. ҒАЛЫМЖАН, <https://orcid.org/0009-0003-7956-7850>,

Хабарласу үшін: Аршынбек  
Інжу Мырзалықызы, интерн  
7 курс, «С.Ж. Асфендияров  
атындағы Қазақ Ұлттық  
медицина университеті» КеАҚ,  
Алматы қ.,  
e-mail: inzhuarshynbek@gmail.com

Contacts: Arshynbek Inzhu  
Myrzalykyzy, intern 7th year,  
Asfendiyarov Kazakh National  
Medical University, Almaty,  
e-mail: inzhuarshynbek@gmail.com

Алынған 14.04.2023  
Қабылданды: 19.06.2023

Е. ЖЕКСЕНБАЙ, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
И. КУРМАНБАЕВА, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
Н. СЕРИК, <https://orcid.org/0009-0002-6492-6198>.

НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

**Введение.** В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются универсальной группой препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Они действуют путем ингибирования  $H^+-K^+-ATP$ азы в апикальной мембране париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Благодаря этому фармакологическому эффекту можно ингибировать образование соляной кислоты и, следовательно, ее секрецию. ИПП все чаще используется в последние десятилетия, и есть опасения по поводу чрезмерного использования и множества побочных эффектов, поэтому препараты этой группы следует использовать с осторожностью.

Согласно результатам клинических исследований, метаанализов, рандомизированных когортных исследований длительное использование ИПП показало, что пациенты имеют тенденцию к серьезным побочным эффектам, таким как рак желудка, переломы или остеопорозы, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, деменция и т.д.

**Цель исследования.** Предоставить данные о возможных осложнениях и побочных эффектах при длительной терапии ИПП.

**Материал и методы.** Был проведен обзор источников литературы, призванный выявить международный опыт изучения побочных эффектов, осложнений, которые развиваются в различных органах и системах при длительном назначении терапии ИПП пациентам. Поиск литературы проводился в следующих библиографических и других медицинских базах данных: PubMed, Google Scholar. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова: ИПП, ингибиторы протонной помпы, гастропротекторы, риски, осложнения и т.д. методический анализ включал все виды исследований. Поиск был ограничен научными публикациями на английском языке, опубликованными в период с января 2010 года по сентябрь 2022 года. Критерием включения в исследование являются: полные тексты, содержащиеся в базе данных; тексты на английском или русском языках; исследования, выполненные или опубликованные за последние 2010-2022 годы.

**Результаты исследования.** В результате исследования было выявлено, что длительный прием ИПП вызывает ряд побочных эффектов в организме.

**Обсуждение.** Терапия ИПП кардинально изменила лечение заболеваний, связанных с вредным воздействием желудочной кислоты. Они улучшили исходы язвенной болезни, гастроэзофагального рефлюкса, гиперсекреторных расстройств и гастропатии, вызванных использованием нестероидных противовоспалительных препаратов.

При принятии решения о начале или продолжении терапии ИПП необходимо учитывать несколько важных моментов. В основном частота побочных эффектов наблюдалась у пациентов, получавших высокие суточные дозы ИПП. За исключением инфекций, все побочные эффекты, связанные с ИПП, возникают в рамках длительного лечения, поэтому необходимо сократить продолжительность лечения путем периодической переоценки потребности пациента в антисекреторной терапии, чтобы уменьшить их количество.

Таким образом, основываясь на ранее проведенной литературе и данных исследований, подтверждаем развития побочных эффектов характерных для ИПП в настоящее время.

**Выводы.** Терапия ИПП "+" наиболее эффективные антисекреторные препараты для лечения кислотно-зависимых заболеваний. При назначении ИПП врач должен оценить и контролировать риск развития у пациента побочных эффектов и осложнений. Использование нескольких лекарств увеличивает вероятность их воздействия.

**Ключевые слова:** ИПП, ингибиторы протонной помпы, гастропротектор, риски, осложнения.

**Для цитирования:** Аршынбек И., Аманкос Н., Галымжан А., Жексенбай Е., Курманбаева И., Серик Н. Побочные эффекты длительного использования ингибиторов протонной помпы (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2023;2(234):32-40. doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-32-40

## S U M M A R Y

### NEGATIVE EFFECTS OF LONG-TERM USE OF PROTON PUMP INHIBITORS (literature review)

I ARSHYNBEK, <https://orcid.org/0009-0007-7590-3609>,  
N AMANKOS, <https://orcid.org/0009-0002-7580-8613>,  
A GALYMZHAN, <https://orcid.org/0009-0003-7956-7850>,  
E ZHEKSENBAY, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
I KURMANBAYEVA, <https://orcid.org/0009-0001-3682-9983>,  
N SERIK, <https://orcid.org/0009-0002-6492-6198>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Introduction.** Proton pump inhibitors (PPIs) are a universal group of drugs for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract. They act by inhibiting  $H^+-K^+-ATP$ ase in the apical membrane of the parietal cells of the gastric mucosa. Due to this pharmacological effect, it is possible to inhibit the formation of hydrochloric acid and, consequently, its secretion. PPIs have been increasingly used in recent

decades, and there are concerns about overuse and many side effects, so drugs in this group should be used with caution.

According to the results of clinical studies, meta-analyses, randomized cohort studies, long-term use of PPIs has shown that patients tend to have serious side effects, such as stomach cancer, fractures or osteoporosis, kidney disease, cardiovascular disease and dementia, etc.

**Purpose of the study.** Provide data on possible complications and side effects during long-term therapy of PPIs.

**Material and methods.** A review was conducted to identify international experience in studying side effects, complications that develop in various organs and systems during long-term administration of PPI therapy to patients. The literature was searched in the following bibliographic and other medical databases: PubMed, Google scholarity. The search strategy included the following keywords: PPIs, proton pump inhibitors, gastroprotectors, risks, complications, etc. The methodological analysis included all types of studies. The search was limited to scientific publications in English published between January 2010 and September 2022. The criteria for inclusion in the study are: full texts contained in the database; texts in English or Russian; studies carried out or published in the last 2010-2022.

**Result.** As a result of the study, it was revealed that long-term use of PPIs causes a number of side effects in the body.

**Discussion.** PPIs therapy has radically changed the treatment of diseases associated with the harmful effects of gastric acid. They improved the outcomes of peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux, hypersecretory disorders and gastropathies caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

When deciding whether to start or continue PPI therapy, several important points should be taken into account. The frequency of side effects was mainly observed in patients receiving high daily doses of PPIs. With the exception of infections, all side effects associated with PPIs occur as part of long-term treatment, so it is necessary to shorten the duration of treatment by periodically reassessing the patient's need for antisecretory therapy in order to reduce their number.

Thus, based on the previously conducted literature and research data, we confirm the development of side effects characteristic of PPIs at the present time.

**Conclusions.** PPIs therapy "+" is the most effective antisecretory drugs for the treatment of acid-dependent diseases. When prescribing PPIs, the doctor should assess and control the risk of side effects and complications in the patient. The use of multiple medications increases the likelihood of their exposure.

**Keywords:** PPIs, proton pump inhibitors, gastroprotector, risks, complications.

**For citation:** Arshynbek I, Amankos N, Galymzhan A, Zheksenbay E, Kurmanbayeva I, Serik N. Negative effects of long-term use of proton pump inhibitors (literature review). *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;2(234):32-40. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-234-2-32-40

**КІРІСПЕ.** Алғаш рет 1980 жылдардың соңында енгізілген протонды помпа тежегіштері (бұдан әрі – ППТ) асқазан қышқылымен байланысты ауруларды емдеуге арналған ең эффективті антисекреторлық препараттар тобы [1]. Негізгі механизмі асқазанның париетальды жасаушаларындағы  $H^+$ - $K^+$ -АТФазе ферментін тежеу арқылы асқазандағы тұз қышқылының секрециясын төмендетеді, осы себепті жиі асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасы, гастрозофагеальді рефлюкс ауруы, асқазан-ішектен қан кету және *Helicobacter pylori* инфекциясынан туындаған гастрит, стероидты емес қабынуға қарсы препараттарды (СЕКҚ), глюкокортикостероидтарды (ГКС), антиагреганттарды және антикоагулянттарды қабылдайтын науқастарда асқазан жарасының пайда болуының алдын алу үшін қолданылып келеді [2].

Food and Drug Administration (FDA) ұсынысы бойынша бұл дәрілер класы эзофагитті, эрозиялық емес рефлюкс ауруын, асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасын, стероид емес қабынуға қарсы препараттарды қабылдауда, Золлингер-Эллисон синдромын және функционалды диспепсияны емдеуге арналған бірінші таңдау ретінде қолдану керек [3]. Антибиотиктермен біріктірілген ППТ, сонымен қатар, *Helicobacter pylori* эрадикациялық терапиясының ажырамас бөлігі [3].

**Зерттеу мақсаты** – ППТ ұзақ мерзімді терапиясындағы ықтимал асқынулар мен жанама әсерлері туралы деректерге жүйелі шолу жүргізу.

## МАТЕРИАЛ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

Науқастарға ППТ терапиясын ұзақ мерзімге тағайындау кезінде әртүрлі мүшелер мен жүйелерде дамитын жанама әсерлерді, асқынуларды зерттеу туралы халықаралық тәжірибені анықтауға арналған шолу жасалды. Әдебиеттерді іздеу келесі библиографиялық және басқа медициналық мәліметтер базасында жүргізілді: PubMed, GoogleScholarship. Іздеу стратегиясы мына түйінді сөздерді қамтыды: ППТ, протондық помпа тежегіштері, гастропротектор, қауіп-қатер, асқынулар және т. б. Әдістемелік талдау зерттеудің барлық түрлерін қамтыды. Іздеу тек 2010 жылдың қаңтары мен 2022 жылдың қыркүйегі аралығында жарияланған ағылшын тіліндегі ғылыми басылымдармен шектелді. Зерттеуге қосу критерийі: мәліметтер базасында бар толық мәтіндер; ағылшын немесе орыс тілдеріндегі мәтіндер; соңғы 2010-2022 жылдары орындалған немесе жарияланған зерттеулер.

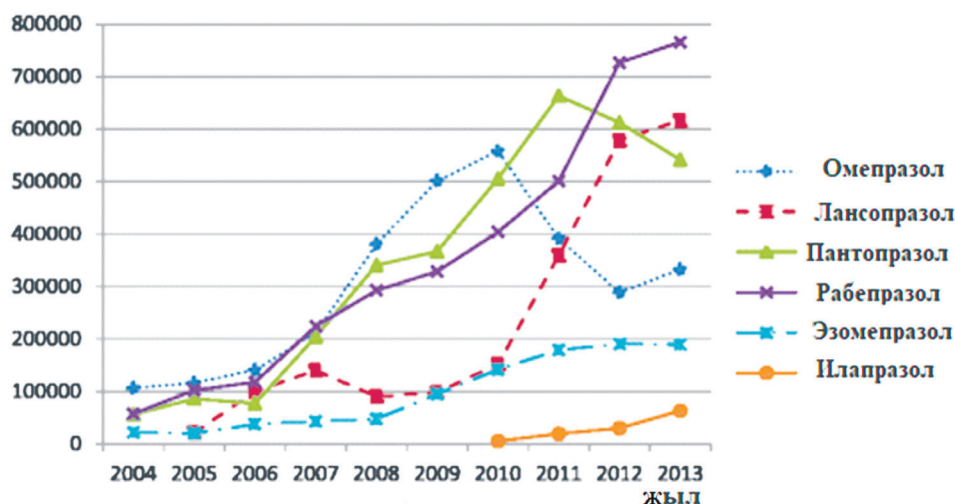
## НӘТИЖЕЛЕРІ

Клиникалық тәжірибеге алғаш болып 1978 жылы «Астра» компаниясы синтездеген омепразол енді, тәжірибеде рұқсат етілген екінші препарат 1992 жылы жапондық «Такеда» фирмасының мамандары жасаған-лансопразол болды [4].

Омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол және рабепразол секілді негізгі ППТ препараттарын қолдану 1980 жылдардың аяғында күрт өсіп, қазіргі уа-

қытта олар әлемдегі ең көп тағайындалған және қолданылатын препараттардың біріне айналды [5]. Мысалы, Ұлыбританияда жыл сайын 60 миллионнан астам науқасқа ППТ препараттары тағайындалады, оның тағайындалуы 2007 жылдан бері екі есеге өсті [6]. АҚШ-та бұл көрсеткіштің үлесі 2002-2003 жылдардағы 5,70%-дан 2016-2017 жылдары 6,73%-ға дейін артты [7]. Австралияда ППТ тағайындалған дәрілер саны бойынша үшінші орында, яғни 2014 жылы ППТ-не 6,9 миллион

рецепт жазылған [8]. Жалпыұлттық бақылауға сәйкес жүргізілген зерттеуде 2015 жылы Францияда 16 миллионға жуық науқасқа ППТ тағайындалған [9]. Неміс қоғамында 2005 жылдан 2013 жылға дейінгі міндетті медициналық сақтандыру компаниясының деректерін пайдалана отырып жүргізілген зерттеуде ППТ тағайындалу көрсеткіші 8,2%-дан 16,2%-ға дейін өскен [10]. Ал, Zeng W. және бірлескен авторлардың дерегі бойынша Қытайда 2004-2013 жылдар аралығында ППТ қолдану шамамен 10,4 есеге артты (сурет 1) [11].



1 сурет - 2004 жылдан 2013 жылға дейінгі әртүрлі ППТ жалпы пайдалану көрсеткіші (Қытай)

ППТ-нің кең қол жетімділігі рецептілерді дұрыс тағайындамауға және дәрі-дәрмектерді шамадан тыс қолдануға ықпал етті, осылайша ықтимал ұзақ мерзімді қауіптер туралы алаңдаушылық артып келеді [12]. Барған сайын клиникалық мета-талдаулардың, рандомизацияланған когортты зерттеулердің қорытындысы бойынша ұзақ мерзімді ППТ-ны қолдану науқастарда асқазан қатерлі ісігі [13], сынықтар [14], бүйрек аурулары [15], жүрек-қан тамырлары аурулары [16] және деменция [17], т.б. сияқты ауыр жағымсыз әсерлерге бейімділігін көрсетті.

**Фармакодинамика және фармакокинетикасы.** Парияетальды жасушалардың түтікшелеріндегі қышқыл рН ППТ-ны белсендіру үшін қажет болғандықтан және тағам қышқыл өндірісін ынталандыратындықтан, бұл топтағы препараттарды тамақтанудан шамамен 30 минут бұрын тағайындалады [18]. Бір мезгілде тамақтану ППТ-ның сіну жылдамдығын біршама төмендетуі мүмкін, бірақ бұл әсер клиникалық маңызды болып саналмайды [18].

Жіңішке ішекке енгеннен кейін ППИ тез сінеді, негізінен ақуыздармен байланысады және цитохромның бауыр жүйесі, әсіресе CYP2C19 және аз дәрежеде CYP3A4 арқылы белсенді метаболизденеді [18].

**ППТ және остеопороз, сынықтар.** ППТ «+» есебінен туындаған сынықтардың ықтимал механизмдеріне гипергастринемия салдарынан гистаминнің гиперсекрециясы және гиперпаратиреоз, сондай-ақ гипохлоргидрия салдарынан В тобындағы минералдар мен дәрумендердің сіңілуінің бұзылуы жатады [19].

Poly T.N және өзге авторлар ұсынған мета-анализде барлығы  $n=2\,103\,800$  науқастың арасында  $n=319\,568$  ППТ қабылдаған науқастарда жамбас сүйектерінің сыну қаупі жоғары болды ( $p<0,0001$ , CI:95% сенімділік аралығы: 1,14-1,28). Жамбас сынуының жоғары қауіп деңгейі ППТ-нің төмен және орташа мөлшерде қабылдаған науқастарда байқалды ( $p=0,0001$ , CI:95% сенімділік аралығы: 1,05-1,29,  $p<0,0001$ , CI:95% сенімділік аралығы: 1,14-1,44), жоғары мөлшерде қабылдағандарда  $p<0,0001$ , CI:95% сенімділік аралығы: 1,20-1,40 [14].

Targownik L.E. және өзге авторлардың жалпы популяцияға негізделген кросс-зерттеуінде ППТ қабылдаған науқастар арасында сүйектің минералды тығыздығын бақылады. Нәтижесінде,  $n=5527$  бақылау тобына қарағанда  $n=2193$  зерттеу тобындағы науқастарда жамбас буынында остеопороз, ал  $n=10\,257$  бақылау тобына қарағанда  $n=3596$  науқаста бел омыртқасындағы остеопороз белгілері дамыған [20].

Freedberg D.E және бірлескен авторлар 4-29 жас аралығындағы  $n=605\,643$  популяцияға зерттеу жүргізді, нәтижесінде ППТ әсеріне байланысты сыну қаупінің коэффициенті 18 жасқа дейінгі балалар арасында 1,13 (CI:95% сенімділік аралығы: 0,92-1,39) және 18-29 жас аралығындағы жастар арасында 1,39 (CI:95% сенімділік аралығы: 1,26-1,53) болды. Зерттеуде сынықтардың ең көп таралған аймағы балаларда білек (24,9%), қол (20,5%), ал жас  $>18$  ересектерде аяқ (12,4%) және қол (32,5%) сынықтары кездесті. Авторлар, ППТ қолдану 18 жастан асқан ересектердегі сынықтарды дамытады деген болжам жасады [21].

Бірнеше зерттеулер менопаузадан кейінгі әйелдердегі ППТ мен сынықтар арасындағы байланысты зерт-

теді [22, 23]. Австралиялық әйелдер арасында жүргізілген (2014) ретроспективті зерттеуде ( $n=1045$ , орташа жас: ППТ «-»  $76,5 \pm 2,6$  және ППТ «+»  $77,5 \pm 2,5$ ) ППТ  $\geq 1,5$  жыл стандартты тәуліктік дозасын қабылдайтын әйелдерде сыну қаупінің жоғарылағанын хабарлады [19]. Ұзақ мерзімді ППТ «+» әйелдерде сыну ықтималдығы екі есе жоғары болды (CI:95% сенімділік аралығы: 1,13-3,77) [22].

WHILA атты (2014) шведтік ретроспективті зерттеуде ППТ «+» қолдану менопаузадан кейінгі әйелдерде сыну қаупінің жоғарылауын растады ( $n=6917$ , орташа жас - 56,4). Барлығы  $n=903$  әйелде бір немесе бірнеше сынықтардан зардап шекті. Кейбір әйелдерде екі ( $n=190$ ), үш ( $n=34$ ), төрт ( $n=7$ ), бес ( $n=2$ ) немесе алты ( $n=1$ ) сынықтар

кездесті, барлығы  $n=1137$  сыну жағдайы орын алды. Қорытындысында, ППТ «+» қолдану менопаузадан кейінгі әйелдерде сыну қаупін екі еседен астам арттырды (CI:95% сенімділік аралығы: 1,11-1,30) [23].

Егде жастағы адамдарда ППТ мен сыну қаупі арасындағы байланысқа бірқатар пікірталас бар. FDA ұйымы (2017)  $n=2\,459\,001$  популяция арасынан 0-99 жас аралығында ППТ «+» қабылдаған  $n=169\,562$  ауру тарихын зерттеді (кесте 1). Нәтижесінде, ППТ ішінде омепразол сынықтарды жиі шақыратын препарат деп танылды, екінші жиі кездесетіні – эзомепразол, сәйкесінше сынықтардың кездесуі 33,7% және 34,0%-ды құрады. Зерттеуде ең жиі жіліншік ( $n=1714$ ), жамбас ( $n=768$ ), омыртқа ( $n=517$ ), ұршық ( $n=497$ ) сынықтары анықталды (кесте 2) [24].

1 кесте - FDA ұйымының  $n=169\,562$  жүргізген зерттеу нәтижесінің қорытындысы

| Көрсеткіштер                       | Сынық белгілері анықталған (%) $n=3782$ | Барлық зерттелушілер (%) $n=169\,563$ |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| Жасы (орташа жас шамасы)           |                                         |                                       |
| 0–19 (7)                           | 14 (0,4%)                               | 3,466 (2,0%)                          |
| 20–29 (24)                         | 24 (0,6%)                               | 3,953 (2,3%)                          |
| 30–39 (36)                         | 87 (2,3%)                               | 7,706 (4,5%)                          |
| 40–49 (46)                         | 271 (7,2%)                              | 16,783 (9,9%)                         |
| 50–59 (55)                         | 627 (16,6%)                             | 28,932 (17,1%)                        |
| 60–69 (64)                         | 809 (21,4%)                             | 33,086 (19,5%)                        |
| 70–79 (75)                         | 768 (20,3%)                             | 27,397 (16,2%)                        |
| 80+ (84)                           | 510 (13,5%)                             | 15,427 (9,1%)                         |
| Жыныстық ерекшеліктері             |                                         |                                       |
| Әйелдер (%)                        | 2,895 (76,5%)                           | 100,192 (59,1%)                       |
| Ерлер (%)                          | 851 (22,5%)                             | 65,432 (38,6%)                        |
| ППТ препаратын қабылдау көрсеткіші |                                         |                                       |
| Омепразол                          | 1,421 (34,0%)                           | 59,356 (33,7%)                        |
| Эзомепразол                        | 1,220 (29,2%)                           | 49,678 (28,2%)                        |
| Пантопразол                        | 748 (17,9%)                             | 30,142 (17,1%)                        |
| Лансопразол                        | 607 (14,5%)                             | 29,486 (16,7%)                        |
| Рабепразол                         | 180 (4,3%)                              | 7,552 (4,3%)                          |
| Декслансопразол                    | 9 (<0,1%)                               | 59 (<0,1%)                            |

2 кесте - FDA ұйымының зерттеуіндегі сынықтардың ең жиі кездесу көрсеткіші (n)

| Сынық аймағы                               | Жас ерекшеліктері бойынша көрсеткіштердің пропорционалды қатынасы |                 |           |                 |       |                 |           |                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-------|-----------------|-----------|-----------------|
|                                            | Жалпы                                                             |                 | $\leq 49$ |                 | 50–69 |                 | $\geq 70$ |                 |
|                                            | n                                                                 | PRR( $\chi^2$ ) | n         | PRR( $\chi^2$ ) | n     | PRR( $\chi^2$ ) | n         | PRR( $\chi^2$ ) |
| Бас сүйегі мен бетінің сынуы               | 113                                                               | 1,7 (29,5)      | 22        | 1,2 (0,6)       | 35    | 1,9 (12,1)      | 39        | 2,3 (25,5)      |
| Омыртқамен байланысты емес кезде сынықтары | 437                                                               | 2,5 (323,5)     | 52        | 1,6 (11,8)      | 165   | 2,6 (139,0)     | 137       | 2,9 (143,0)     |
| Қабырға сынықтары                          | 423                                                               | 2,5 (325,4)     | 47        | 1,6 (8,9)       | 160   | 2,6 (136,9)     | 135       | 3,0 (151,3)     |
| Омыртқа сынықтары                          | 517                                                               | 2,2 (290,7)     | 52        | 1,6 (9,3)       | 181   | 2,6 (155,4)     | 188       | 2,4 (136,5)     |
| Мықын сүйегінің сынықтары                  | 768                                                               | 1,8 (249,3)     | 87        | 1,2 (3,4)       | 287   | 1,9 (123,5)     | 270       | 2,4 (179,5)     |
| Иық сүйегінің сынуы                        | 114                                                               | 2,2 (61,4)      | 10        | 1,3 (0,6)       | 44    | 2,5 (32,7)      | 41        | 2,3 (25,7)      |
| Білек сынықтары                            | 205                                                               | 1,9 (78,7)      | 21        | 1,5 (3,2)       | 75    | 1,9 (28,4)      | 82        | 2,6 (66,4)      |
| Жіліншік сүйектерінің сынықтары            | 1714                                                              | 1,5 (270,0)     | 161       | 1,1 (1,6)       | 662   | 1,7 (177,0)     | 609       | 1,9 (237,7)     |
| Ұршық сынықтары                            | 497                                                               | 1,7 (136,7)     | 23        | 1,4 (2,4)       | 121   | 1,6 (24,4)      | 264       | 2,3 (159,9)     |
| Сан сүйегінің сынықтары                    | 454                                                               | 1,3 (24,8)      | 32        | 1,4 (2,9)       | 203   | 1,6 (40,2)      | 177       | 1,7 (44,1)      |
| Тобық сынықтары                            | 223                                                               | 1,5 (31,1)      | 22        | 0,6 (4,7)       | 103   | 1,6 (23,3)      | 42        | 1,8 (12,4)      |

**ППТ және катерлі ісіктер.** Ұзақ мерзімді ППТ «+» байланысты тағы бір күтілетін жағымсыз әсер – бұл асқазан шырышты қабығының G жасушаларының  $pH < 7$  реакциясынан туындайтын гипергастринемия [25]. pH мәні неғұрлым жоғары болса, гастрин

соғұрлым күшті бөлінеді, ол кейіннен париетальды және энтерохромаффиндік жасушаларға, соның ішінде ұйқы безінде, асқазанда және ішектің шырышты қабатында орналасқан жасушалардың өсуін ынталандыруға қабілетті [25].

Көптеген зерттеулер ППТ мен гипергастринемия арасындағы байланысты көрсетті [26, 27]. Kinoshita Y. және бірлескен авторлар ППТ «+» қабылдау қан плазмасындағы гастрин деңгейін жоғарылатады [26]. Гастрин асқазанның энтерохромаффин тәрізді жасушаларының көбеюіне ықпал ететіндіктен, ППТ «+» асқазанның нейроэндокриндік және карциноидты ісіктерінің дамуын ынталандыруы мүмкін [26]. Сол сияқты, кейбір бақылау зерттеулері ППТ «+» өңеш, асқазан, ұйқы безі және тоқ ішектің қатерлі ісігінің даму қаупін арттыруы мүмкін екенін көрсетті [29, 30].

Brusselsaers N. және бірлескен авторлар когортты зерттеуінде ППТ «+» ем қабылдаған  $n=797\ 067$  адам арасында асқазан қатерлі ісігінің даму қаупі үш еседен астам өсті (CI:95% сенімділік аралығы: 3,23-3,53). Көрсеткіш ер мен әйел арасында кездесуі бірдей (кесте 3), бірақ әсіресе 40 жасқа дейінгі ППТ «+» пайдаланушыларында жоғарылаған (CI:95% сенімділік аралығы: 15,94-31,52). Авторлар ППТ «+» ұзақ уақыт қолдану асқазан қатерлі ісігінің дамуының тәуелсіз қауіп факторы болуы мүмкін деген қорытынды жасаған [27].

### 3 кесте - Brusselsaers N. зерттеуі бойынша ППТ «+» қабылдаған науқастардағы қатерлі ісіктердің кездесу жиілігі

| Барлығы   | Асқазанның қатерлі ісігі (n) | Асқазанның аденокарциномасы (n) | Кардийдің қатерлі ісігі (n) |
|-----------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|           | 2219                         | 1943                            | 567                         |
| Ерлер     | 1296                         | 1166                            | 437                         |
| Әйелдер   | 923                          | 777                             | 130                         |
| <40 жас   | 36                           | 27                              | 7                           |
| 40–49 жас | 94                           | 76                              | 24                          |
| 50–59 жас | 303                          | 263                             | 94                          |
| 60–69 жас | 576                          | 501                             | 191                         |
| ≥70 жас   | 1210                         | 1076                            | 251                         |

Hwang I.C. және өзге авторлар корейлік жалпыұлттық дерекқорын пайдалана отырып, популяцияға негізделген перспективалық когорттық зерттеу жүргізді. Зерттеу когортына ППТ «+» қабылдаған  $n=451\ 284$  қатысушыдан  $n=5\ 304$  тоқ ішектің қатерлі ісігі (ТҚІ) анықталды. ТҚІ

жиілігі егде жастағы адамдарда, семіздікке шалдыққан және алкогольді жиі қолданатын ер адамдарда кездесу жиілігі жоғары болды. Қорытындысы бойынша ППТ «+» мен тоқ ішек рагы арасындағы сенімді байланысты растады (кесте 4) [28].

### 4 кесте - Тоқ ішек қатерлі ісігінің дамуы үшін ППТ «+» әсерінің жоғары қауіп бар комбинациялар

| Көрсеткіштер                                                                              | Тоқ ішек қатерлі ісігінің кездесуі (n) | Жалпы зерттелушілер, (n) | ППТ 60–180 мг тәуліктік мөлшері |        |      |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------|------|-------|
|                                                                                           |                                        |                          | HR                              | 95% CI | P*   |       |
| Жасы (≥50) + Алкогольды тұтыну                                                            | 1,137                                  | 331,869                  | 0,78                            | 0,44   | 1,38 | 0,398 |
| Жасы (≥50) + Алкогольды тұтыну + Қант диабеті                                             | 314                                    | 76,067                   | 0,67                            | 0,25   | 1,81 | 0,431 |
| Жасы (≥50) + Алкогольды тұтыну + Қант диабеті + ДМИ (≥23)                                 | 222                                    | 53,278                   | 0,73                            | 0,23   | 2,30 | 0,595 |
| Жасы (≥50) + Алкогольды тұтыну + Қант диабеті + ДМИ (≥23) + ерлер                         | 203                                    | 46,15                    | 0,53                            | 0,13   | 2,13 | 0,370 |
| Жасы (≥50) + Алкогольды тұтыну + Қант диабеті + ДМИ (≥23) + ерлер + Charlson индексі (≥3) | 57                                     | 11,561                   | —                               | —      | —    | —     |

Marion L. бастаған бірнеше авторлар ППТ «+» мен ұйқы безінің қатерлі ісігі арасындағы байланысты зерттеді. Авторлар ұйқы безінің қатерлі ісігі жағдайларын 8 жыл ішінде туған жылы, жынысы, ауруханаға жатқызу жиілігі бойынша төрт бақылау тобымен салыстырды. Зерттеуге ұйқы безінің қатерлі ісігінің барлығы  $n=23\ 321$  (орташа жасы 69,8, ерлер 51,7%) және бақылау тобынан  $n=75\ 937$  адам қатысты. Жалпы, жағдайлардың 77,8% және бақылау тобының 75,5% ППТ «+» пайдаланушылары болды. ППТ «+» үнемі қолдану ұйқы безі қатерлі ісігінің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болды (CI:95% сенімділік аралығы: 1,01–1,09). Демек, жоғары ППТ-ның кумулятивті мөлшеріне байланысты ұйқы безі қатерлі ісігінің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды [31].

**ППТ және жүрек-қан тамыр аурулары.** Соңғы жылдары ППТ ұзақ мерзімді терапиясы мен жүрек-қан тамыр-

лары ауруларының даму қаупі арасындағы байланыс мәселесі талқылануда [17, 32]. Chia-Jen S. және өзге авторлар когортты зерттеулерінде ППТ «+» терапиясы миокард инфарктісінің тәуелсіз қауіп факторы және қабылдағаннан кейін 120 күннен соң қауіп 1,58 есе өсті [32].

Nigam H.S. және бірлескен авторлар STRIDE зерттеуінде ППТ «+» терапиясы жедел коронарлық синдромнан кейін клопидогрел қабылдаған емделушілерде жағымсыз клиникалық нәтижелер береді деген дерек ұсынды. Зерттелушілер Стэнфорд университетінде барлығы 2,9 миллион науқастың клиникалық жазбаларын (стационарлық және амбулаториялық) талдай отырып, гастрозофагеальді рефлюкс ауруы бар науқастарда миокард инфарктісімен байланыс 1,16 есе (CI:95% сенімділік аралығы: 1,09-1,24) артқанын анықтады [33].

Коронарлық тамырларды стенттеу отасынан кейін антитромботикалдық (DAT) және ППТ «+» терапиясы ара-

сындағы байланыс туралы зерттеуде ППТ қабылдаушы науқастарда өлім-жітім жиілігі оны пайдаланбағандарға қарағанда айтарлықтай жоғары болды, сәйкесінше 13,9% және 10,6% (CI:95% сенімділік аралығы: 1,12 – 1,57,  $p=0,007$ ). DAT және ППТ «+» бір мезгілде қолдану тек DAT терапиясын ғана қабылдайтын науқастармен салыстырғанда ST сегменті элевациясының даму қаупінің айтарлықтай жоғарылауымен байланысты екенін көрсетті (CI:95% сенімділік аралығы: 1,12 - 1,57,  $p=0,012$ ) [34].

**ППТ және жедел интерстициальды нефрит.** Жүргізілген ауқымды зерттеулер ППТ «+» қолдану мен жедел интерстициальды нефриттің (ЖИН) және бүйректің жедел зақымдануының (ЖБЖ) даму қаупі арасындағы байланысты анықтады [35, 36]. ППТ препараттарының ішінде омега-3 жедел интерстициальды нефритті ең жиі дамытатын препарат деп танылды [35].

Surapon N. бастаған бірқатар авторлар метаанализінде ППТ «+» ұзақ мерзімді қабылдау ППТ қабылдамаған науқастармен салыстырғанда созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің (СББЖ) даму қаупі статистикалық түрде жоғары болды ( $n = 689\ 953$ , CI:95% сенімділік аралығы: 1,07-1,72). Бұл көрсеткіш 2,1%-дан 4,9%-ға дейін ауытқиды, бұл бүкіл әлем бойынша СББЖ-ның шамамен 10,4-24,4 миллион жағдайы ППТ «+» қолданумен байланысты екенін көрсетеді [36].

Emily H. және өзге де авторлар когортты зерттеулерінде 18 жастан асқан және бүйрек ауруының белгілері жоқ науқастарда ППТ «+» терапиясы басталғаннан кейінгі жағдайды анықтады. ППТ «+» қабылдаған  $n=93\ 335$  науқастың  $n=16\ 493$ -і ЖБЖ ұшыраған, кездесу жиілігі сәйкесінше 1000 адамға шаққанда 36,4-ке тең ( $p<0,0001$ ). СББЖ когорттындағы  $n=84\ 600$  науқастың  $n=14\ 514$ -і СББЖ-ға шалдыққан, СББЖ даму жиілігі ППТ пайдаланбағандарға қарағанда ППТ «+» тобында жоғары болды (тиісінше 1000 адамға шаққанда 8,75 және 34,3,  $p<0,0001$ ) [37].

**ППТ және В12 витамин жетіспеушілігі.** В12 дәрумені-суда еритін витамин, ол ферменттер үшін кофактор қызметін атқарады. В12 дәрумені ДНҚ синтезінде және кофактор ретінде аминқышқылдарының метаболизмінде маңызды. Бұл рөл эритропоэз және жүйке жүйесінің миелинизациясы үшін өте маңызды [38].

В12 витаминінің көп бөлігі ақуыздармен байланысты екені белгілі. Асқазанда қышқыл мен пепсиннің әсерінен ол бөлініп, сілекейдің R ақуыздарымен I және III транскобаламиндермен, содан кейін Кастлдың ішкі факторымен байланысады [38]. Әрі қарай, бұл кешен ішектің терминалды бөлігіне жетеді, онда ол сінеді. Асқазан ортасының рН

мәндері көтерілген кезде пепсиногеннің пепсинге айналуы бұзылады, бұл В12 витаминінің сінуін айтарлықтай қиындатады және тіпті осы заттың мальабсорбциясына және соның салдарынан анемияға әкелуі мүмкін [38].

ППТ мен В12 дәрумені арасындағы байланыс көптеген зерттеулер арқылы анықталды [39, 40]. ППТ немесе гистаминдік Н2 рецепторларының антагонистін (немесе атрофиялық гастрит сияқты асқазан қышқылының өндірісіне әсер ететін патофизиологиялық жағдайларды) қолдану салдарынан асқазан қышқылының жетіспеушілігі ас қорытудың тағамнан В12 витаминін шығару қабілетін төмендетеді және осылайша асқазанға сінетін В-12 витаминінің мөлшерін азайтады [39].

2021 жылғы соңғы когорттық зерттеуде тұрғылықты жері бойынша тұратын  $n=3299$  егде жастағы адамдар ( $n=1216$  ППТ қабылдаушы,  $n=2083$  ППТ қабылдамағандар) және В12 витаминінің деңгейіне қатысты рөлі зерттелді [41]. Зерттеу алты айдан астам уақыт бойы ППТ жоғары дозаларын ( $\geq 30$  мг/тәулігіне) қабылдаған қатысушылардың В12 дәрумені тапшылығының жоғары таралуы көрсетті (бақылау тобымен салыстырғанда 21%-ға жоғары,  $p = 0,001$ ).

Жоғарыда келтірілген зерттеулер ППТ дозасын тағайындау барысында оның В12 витаминімен байланысын ескерудің маңыздылығын көрсетеді.

**ППТ және COVID-19 пневмония.** ППТ терапиясы дексаметазонмен бірге COVID-19 науқастарын емдеу үшін қолданылғаны белгілі [42, 43]. Бұл стероидты қабылдау кезінде мүмкін болатын асқынулардың, соның ішінде іштің ауыруы, асқазан жарасы немесе асқазан-ішектен қан кетудің алдын алу үшін профилактикалық түрде қабылданады [42].

Singh R. және өзге де авторлар 2022 жылы New York-Presbyterian (NYP) ауруханасында COVID-19 пневмониясымен ауруханаға жатқызылған және дексаметазонмен емделген  $n=200$  науқас қатысқан зерттеу жұмысының нәтижесін ұсынды [43]. Бірінші топта күн сайын 6 мг дексаметазон  $k/t$  және 40 мг пантопрозол оральды қабылдаған, екінші топқа тек дексаметазон қабылдаған науқастар ғана кірген. Стационарда болу ұзақтығы және гемоглобин (Hb), қандағы мочевины азоты (BUN) және креатинин (Cr) көрсеткіштері талданды. Нәтижесінде 5-кестеде көрсетілгендей екі топ арасындағы Hb деңгейінің орташа өзгеруі небәрі 0,1 г/л болды, бұл айырмашылық статистикалық мәнге жеткен жоқ ( $p=0,14$ ). BUN және Cr деңгейлеріндегі орташа өзгерістер де анықталмады (кесте 5). Бұл нәтижелер ППТ-ны дәрі-дәрмек режиміне қосудың айтарлықтай пайдасы жоқ екенін көрсетеді.

5 кесте - Singh R. және өзге авторлардың жұмысы бойынша зертханалық зерттеудің қорытындысы [43]

|                                   | +Дексаметазон+ППТ | +Тек Дексаметазон | p value |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| $\Delta Hb$ (г/л $\pm$ SD)        | 0,7 $\pm$ 0,5     | 0,6 $\pm$ 0,2     | 0,14    |
| $\Delta BUN$ (г/л; $\pm$ SD)      | 7,8 $\pm$ 3,0     | 8,7 $\pm$ 8,9     | 0,43    |
| $\Delta Cr$ (мг/л; mean $\pm$ SD) | 0,34 $\pm$ 0,3    | 0,24 $\pm$ 0,1    | 0,10    |

## ТАЛҚЫЛАУЫ

ППТ терапиясы асқазан қышқылының зиянды әсеріне байланысты ауруларды емдеуді түбегейлі өзгертті. Олар ойық жара ауруының, асқазан-өңеш рефлюксінің, гиперсекреторлық бұзылулардың және стероидты емес қабыну-

ға қарсы препараттарды қолданудан туындаған гастропатияның нәтижелерін жақсартты.

ППТ терапиясын бастау немесе жалғастыру туралы шешім қабылдағанда бірнеше маңызды жайттарды ескеру қажет. Жағымсыз әсерлердің негізінен жиілеуі ППТ-нің

жоғары тәуліктік дозаларын қабылдаған науқастарда жиі байқалды. Инфекцияларды қоспағанда, ППТ-мен байланысты барлық жағымсыз әсерлер ұзақ мерзімді емдеу аясында пайда болады, сондықтан олардың санын азайту үшін науқастың антисекреторлық терапияға деген қажеттілігін мезгіл-мезгіл қайта бағалау арқылы емдеу ұзақтығын азайту қажет.

Осылайша, бұрын жүргізілген әдебиеттер мен зерттеу деректеріне сүйене отырып, қазіргі уақытта ППТ-ге тән жағымсыз әсерлердің даму жағдайын растаймыз.

### ҚОРЫТЫНДЫ

- ППТ «+» терапиясы қышқылыға тәуелді ауруларды емдеуге арналған ең тиімді антисекреторлық препараттар;
- ППТ тағайындау кезінде дәрігер науқаста жағымсыз әсерлер мен асқинулардың даму қаупін бағалауы және бақылауы керек;
- Бірнеше дәрі-дәрмектерді қолдану олардың әсер ету ықтималдығын арттырады.

### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ/REFERENCES

1. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Aug;14(8):963-78. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00788.x. PMID: 10930890
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502. PMID: 27840364; PMCID: PMC5221858
3. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502. PMID: 27840364; PMCID: PMC5221858
4. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*. 2004 Aug;32(8):821-7. doi: 10.1124/dmd.32.8.821. PMID: 15258107
5. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008 Jan 5;336(7634):2-3. doi: 10.1136/bmj.39406.449456.BE. PMID: 18174564; PMCID: PMC2174763
6. NHS Digital. Prescription Cost Analysis England 2018, Prescribing & Medicines Team, NHS Digital Responsible Statistician: Ian Bullard. 2018. Available from: <https://digital.nhs.uk>
7. Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, Westrick S, Hansen RA, Qian J. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020 Oct 22:S1544-3191(20)30476-3. doi: 10.1016/j.japh.2020.09.015. Epub ahead of print. PMID: 34756356
8. Tables of Prescription Volumes and Government Costs (Expenditures) under the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). 2014. Available online: <http://www.pbs.gov.au>
9. Use of PPIs. Observational Study Based on SNDS Data, France. 2022. Available online: <https://Ansm.Sante.Fr>
10. Hoffmann F, Glaeske G, Schmiemann G. Steigende Verordnungszahlen von Protonenpumpenhemmern im ambulanzärztlichen Bereich über die Jahre 2005-2013 [Increased prescribing of proton pump inhibitors in ambulatory care over the years 2005-2013]. *Z Gastroenterol*. 2015 Feb;53(2):95-100. German. doi: 10.1055/s-0034-1384973. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25251751
11. Zeng W, Finlayson AE, Shankar S, de Bruyn W, Godman B. Prescribing efficiency of proton pump inhibitors in China: influence and future directions. *BMC Health Serv Res*. 2015 Jan 22;15:11. doi: 10.1186/s12913-014-0638-6. PMID: 25609265; PMCID: PMC4308879
12. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association.

Бүгінгі күні ППТ антисекреторлық препараттар арасында жетекші орын алады және бірқатар жанама әсерлерге қарамастан, жоғары қауіпсіздік профиліне және жеткілікті тиімділікке ие, бұл зерттеулерде дәлелденді.

### Зерттеу мәлдірлігі

Зерттеу демеушілік қолдау көрсетілген жоқ. Авторлар баспаға ұсынылған қолжазбаның түпкілікті версиясы үшін толық жауап береді.

### Қаржылық және басқа да қатынастар туралы декларация

Барлық авторлар мақаланың тұжырымдамасын әзірлеуге және қолжазба жазуға қатысты. Қолжазбаның соңғы нұсқасын Барлық авторлар мақұлдады. Авторлар мақала үшін ақы алмады.

### Мүдделер қайшылығы

Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

*Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. PMID: 28257716

13. 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 926 386 participants. *Gut*. 2019 Apr;68(4):762-764. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316416. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29615489

14. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):103-114. doi: 10.1007/s00198-018-4788-y. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30539272

15. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, Chongruksut W, Thavorn K. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 1;33(2):331-342. doi: 10.1093/ndt/gfw470. PMID: 28339835

16. Sehested TSG, Gerdts TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, Hlatky MA, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018 Mar;283(3):268-281. doi: 10.1111/joim.12698. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29024109

17. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;32(8):1426-1435. doi: 10.1111/jgh.13750. PMID: 28128476

18. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Dubey NK, Anggraini Ningrum DN, Shabbir SA, Jack Li YC. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;30(12):1395-1405. doi: 10.1097/MEG.0000000000001198. PMID: 30028775

19. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 May 5;16(9):1571. doi: 10.3390/ijerph16091571. PMID: 31060319; PMCID: PMC6540255

20. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):896-904. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.014. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931262

21. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, Yang YX. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2015 Oct;26(10):2501-7. doi: 10.1007/s00198-015-3168-0. Epub 2015 May 19. PMID: 25986385; PMCID: PMC4575851

22. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, Prince RL. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures

in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014 Nov;29(11):2489-97. doi: 10.1002/jbmr.2279. PMID: 24825180

23. Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study. *Maturitas*. 2014 Aug;78(4):310-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.019. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24958166

24. Wang L, Li M, Cao Y, Han Z, Wang X, Atkinson EJ, Liu H, Amin S. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2017 Jul 17;7(1):5527. doi: 10.1038/s41598-017-05552-1. PMID: 28717153; PMCID: PMC5514095

25. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep;42(6):649-63. doi: 10.1111/apt.13324. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26177572

26. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Apr 30;24(2):182-196. doi: 10.5056/jnml8001. PMID: 29605975; PMCID: PMC5885718

27. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017 Oct 30;7(10):e017739. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017739. PMID: 29084798; PMCID: PMC5665226

28. Hwang IC, Chang J, Park SM. Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One*. 2017 Dec 7;12(12):e0189114. doi: 10.1371/journal.pone.0189114. PMID: 29216279; PMCID: PMC5720708

29. Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol*. 2017 Feb;46:80-84. doi: 10.1016/j.canep.2016.12.006. Epub 2017 Jan 2. PMID: 28056391; PMCID: PMC5303431

30. Bridoux M, Simon N, Turpin A. Proton Pump Inhibitors and Cancer: Current State of Play. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 14;13:798272. doi: 10.3389/fphar.2022.798272. PMID: 35359844; PMCID: PMC8963837

31. Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgessner J, Zureik M, Dray-Spira R. 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 Mar 1;31(3):662-669. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786. PMID: 34937794; PMCID: PMC9381101

32. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):292-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25499395

33. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, Nead KT, Cooke JP, Leeper NJ. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Popu-

lation. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653. PMID: 26061035; PMCID: PMC4462578

34. Zou JJ, Chen SL, Tan J, Lin L, Zhao YY, Xu HM, Lin S, Zhang J, Fan HW, Xie HG. Increased risk for developing major adverse cardiovascular events in stented Chinese patients treated with dual antiplatelet therapy after concomitant use of the proton pump inhibitor. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84985. doi: 10.1371/journal.pone.0084985. PMID: 24416326; PMCID: PMC3885647

35. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3428-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05345.x. PMID: 11774962

36. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, Chongruksut W, Thavorn K. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 1;33(2):331-342. doi: 10.1093/ndt/gfw470. PMID: 28339835

37. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr;39(4):443-453. doi: 10.1002/phar.2235. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30779194; PMCID: PMC6453745

38. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2435-42. doi: 10.1001/jama.2013.280490. PMID: 24327038

39. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018 Jul 1;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023. PMID: 30032223; PMCID: PMC6054240;

40. Swarnakari KM, Bai M, Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, Gutlapalli SD, Prakash K, Desai DM, Desai A, Khan S. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review (2022). *Cureus*. 2022 Nov 19;14(11):e31672. doi: 10.7759/cureus.31672. PMID: 36545170; PMCID: PMC9762528

41. Porter KM, Hoey L, Hughes CF, Ward M, Clements M, Strain J, Cunningham C, Casey MC, Tracey F, O'Kane M, Pentieva K, McAnena L, McCarroll K, Laird E, Molloy AM, McNulty H. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2021 Oct 4;114(4):1286-1294. doi: 10.1093/ajcn/nqab193. PMID: 34134144; PMCID: PMC8488868

42. Mazzeo G, Aronne L, Mariniello DF, Allocca V, Palma MI, Cerqua FS, Iadevaia C, Costigliola A, Parrella R, Bianco A, Covid Group V. Which impact for proton pump inhibitors in SARS-CoV-2 pneumonia. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Oct 19;91(4). doi: 10.4081/monaldi.2021.1803. PMID: 34664895

43. Singh R, Kothari M. Use of Proton Pump Inhibitors With Dexamethasone in Patients With COVID-19 Pneumonia: Contributions to Long-Term Polypharmacy. *Cureus*. 2022 May 2;14(5):e24661. doi: 10.7759/cureus.24661. PMID: 35663709; PMCID: PMC9156393

#### Авторлар туралы мәліметтер:

**Аршынбек Инжу Мырзалықызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: inzhuarshynbek@gmail.com,

**Аманқос Назерке Мейрамбекқызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: nazmeirambek98@gmail.com,

**Ғалымжан Ақнұр Ғалымжанқызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: g\_aknur@bk.ru,

**Жексенбай Еңлік Жаркынқызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: zenlik@inbox.ru,

**Кұрманбаева Іңкәр Асқарқызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: askaroovnaa@mail.ru,

**Серік Назым Бекболқызы** – интерн 7 курс, «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., e-mail: nazym.serik.99@mail.ru.