

WOLANIN, Izabela, ZIELONKA, Bartłomiej, DENGLER, Barbara, MADEJ, Karolina, WOLANIN, Marta, STACHYRA, Bartłomiej, STAWIKOWSKI, Cezary, OSIŃSKA, Aleksandra, KOWALCZYK, Ilona & KRASA, Aleksandra. Do the benefits outweigh the risks? Potential dangers associated with long-term therapy of proton pump inhibitors. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;26(1):63-80. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.26.01.008>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43566>  
<https://zenodo.org/record/7897402>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 10.04.2023. Revised: 20.04.2023. Accepted: 04.05.2023. Published: 04.05.2023.

## **Do the benefits outweigh the risks? Potential dangers associated with long-term therapy of proton pump inhibitors** **Czy korzyści przewyższają ryzyko? Potencjalne zagrożenia związane z długoterminową terapią przy użyciu inhibitorów pompy protonowej**

Izabela Wolanin<sup>1</sup>, Bartłomiej Zielonka<sup>2</sup>, Barbara Dengler<sup>3</sup>, Karolina Madej<sup>4</sup>, Marta Wolanin<sup>5</sup>, Bartłomiej Stachyra<sup>6</sup>, Cezary Stawikowski<sup>7</sup>, Aleksandra Osińska<sup>8</sup>, Ilona Kowalczyk<sup>9</sup>, Aleksandra Krasa<sup>10</sup>.

<sup>1</sup>Izabela Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>  
[izabela-wolanin@wp.pl](mailto:izabela-wolanin@wp.pl)

<sup>2</sup>Bartłomiej Zielonka

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>  
[bvrtlomiej.zi@gmail.com](mailto:bvrtlomiej.zi@gmail.com)

<sup>3</sup>Barbara Dengler

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>  
[barbaradengler@poczta.fm](mailto:barbaradengler@poczta.fm)

<sup>4</sup>Karolina Madej

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>  
[karolinamadej01@gmail.com](mailto:karolinamadej01@gmail.com)

<sup>5</sup>Marta Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>  
[marta.wolanin03@gmail.com](mailto:marta.wolanin03@gmail.com)

<sup>6</sup>Bartłomiej Stachyra

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>  
[bartlomiej.stachyra@gmail.com](mailto:bartlomiej.stachyra@gmail.com)

<sup>7</sup>Cezary Stawikowski

1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>  
[cezary.stawikowski@gmail.com](mailto:cezary.stawikowski@gmail.com)

<sup>8</sup>Aleksandra Osińska  
1 Military Clinical Hospital in Lublin  
<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>  
[aleksandraosinska23@gmail.com](mailto:aleksandraosinska23@gmail.com)

<sup>9</sup>Ilona Kowalczyk  
Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski CMKP in Warsaw  
<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>  
[ilonaxkowalczyk@gmail.com](mailto:ilonaxkowalczyk@gmail.com)

<sup>10</sup>Aleksandra Krasa  
The Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin  
<https://orcid.org/0000-0002-0733-202X>  
[Aleksandra.krasa97@gmail.com](mailto:Aleksandra.krasa97@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most popular and also one of the most commonly prescribed medications worldwide. In many conditions associated with excessive secretion of hydrochloric acid in the stomach, they are the first-line treatment. When they are used in a balanced manner in strict indications, they have a high level of efficacy and a favorable safety profile. The low rate of side effects refers mainly to their short-term use. With the over-the-counter availability of PPIs, increasing dangerous trend of their abuse has provided new evidence suggesting the presence of numerous, more serious side effects of long-term PPI therapy.

**Purpose:** The purpose of this review is to summarize current reports regarding the potential risks and causal relationship of adverse effects occurring as a consequence of long-term use of proton pump inhibitors.

**Material and methods:** This literature review based on the available scientific literature, published between 2015 and 2023 in the Pubmed database, searched using the terms, listed under "keywords".

**Conclusion:** PPIs are relatively safe drugs. However, they are not completely free of side effects. There are a lot of reports suggesting a potential connection between their long-term use and the development of complications, such as: various infections, decreased absorption of nutrients, kidney disease, liver disease, pancreatic disease, musculoskeletal disease, nervous system disease, cardiovascular disease, dementia, hypergastrinemia and even cancer. However, some of them are fraught with errors, and another often provide contradictory results. More precisely designed studies are needed to draw clear conclusions, especially in view of the ever-increasing abuse of PPIs worldwide. It is worth noting that patients with strictly defined indications for long-term PPI therapy, may benefit significantly outweighing the potential dangers.

**Keywords:** Proton pump inhibitors, PPI, side effects, adverse effects, risk factors, long-term use of PPI.

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Inhibitory pompy protonowej (IPP) to jedne z najpopularniejszych i jednocześnie jedne z najczęściej przepisywanych leków na całym świecie. W wielu schorzeniach, związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu chlorowodorowego w żołądku stanowią I rzut leczenia. Gdy są stosowane w zrównoważony sposób w ściśle określonych wskazaniach, charakteryzują się wysokim poziomem skuteczności i jednocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa. Niski odsetek działań niepożądanych odnosi się głównie do krótkoterminowego ich stosowania. Dzięki dostępności IPP bez recepty, nasilający się niebezpieczny trend ich nadużywania dostarczył nowe dowody, sugerujące obecność licznych, bardziej poważnych działań niepożądanych długoterminowej ich terapii.

**Cel pracy:** Celem tego przeglądu jest podsumowanie aktualnych doniesień, dotyczących potencjalnego ryzyka oraz związku przyczynowo-skutkowego działań niepożądanych, występujących w konsekwencji długoterminowego stosowania inhibitorów pompy protonowej.

**Materiały i metody:** Ten przegląd literatury został stworzony w oparciu o dostępne piśmiennictwo naukowe, opublikowane w latach 2015-2023 w bazie danych Pubmed, wyszukanych przy użyciu terminów, podanych w rubryce „słowa kluczowe”.

**Podsumowanie:** IPP to leki względnie bezpieczne. Nie są one jednak całkowicie pozbawione działań niepożądanych. Istnieje wiele doniesień naukowych, sugerujących potencjalny związek między długoterminowym ich stosowaniem a rozwojem: różnych infekcji, upośledzonego wchłaniania mikro- i makroelementów, chorób nerek, wątroby, trzustki, układu mięśniowo-kostnego, układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, demencji, hipergastrynemii a nawet chorób nowotworowych. Jednak część z nich obarczona jest błędami, a część dostarcza sprzeczne wyniki. Do wysnucia jednoznacznych wniosków potrzeba przeprowadzenia większej ilości precyzyjnie zaplanowanych badań, szczególnie w związku ze stale rosnącym zjawiskiem nadużycia IPP na całym świecie. Warto zauważyć, iż pacjenci posiadający ściśle określone wskazania do długoterminowej terapii IPP, mogą odnieść znaczną korzyść z ich stosowania, przewyższającą potencjalne ryzyko.

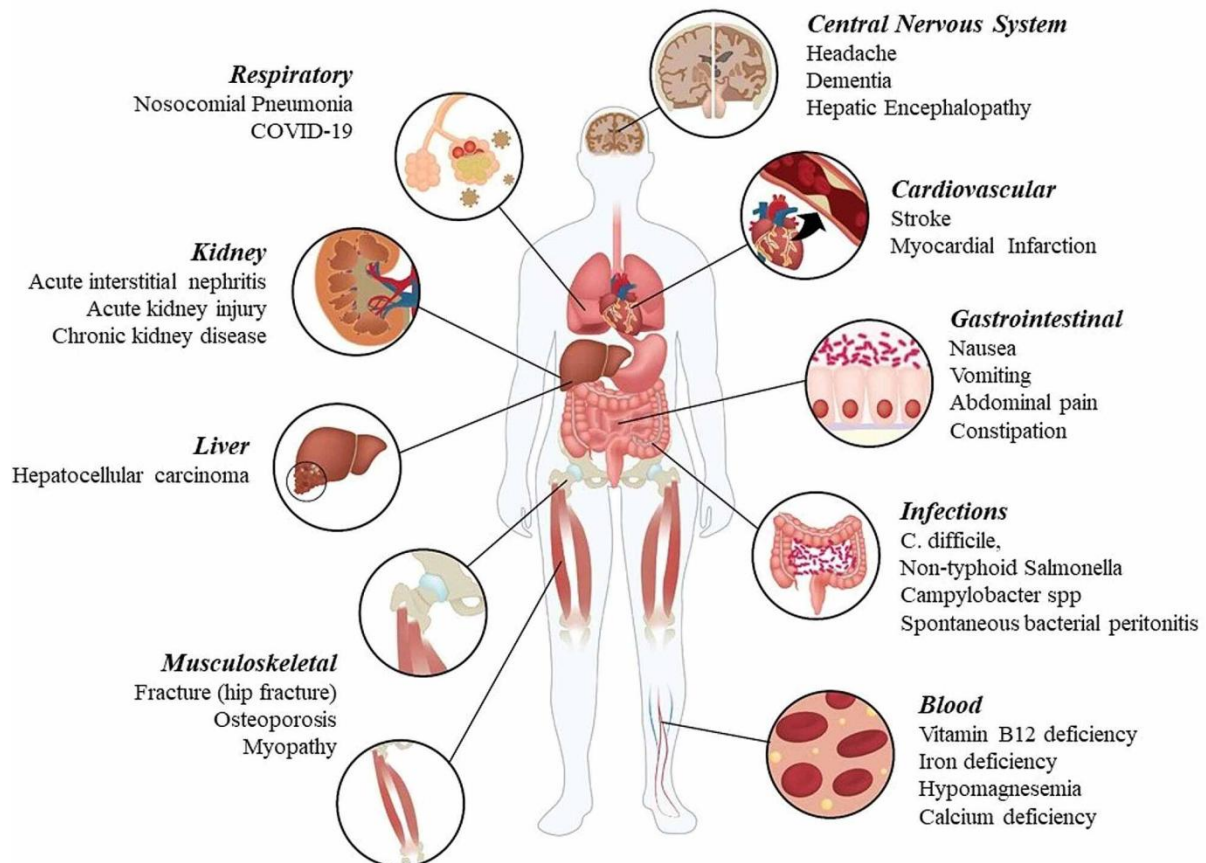
**Słowa kluczowe:** Inhibitory pompy protonowej, IPP, skutki uboczne, działania niepożądane, czynniki ryzyka, długoterminowe stosowanie IPP

## Wprowadzenie

Inhibitory pompy protonowej stanowią jedno z najpopularniejszych i jednocześnie jedno z najczęściej przepisywanych leków na całym świecie. Zostały one po raz pierwszy wprowadzone na rynek amerykański prawie 35 lat temu i w krótkim czasie zaczęły być stosowane jako I rzut leczenia schorzeń, związanych z nadmiernym produkowaniem lub wydzielaniem kwasu chlorowodorowego w żołądku.<sup>1</sup> Stosowanie IPP we właściwy, ściśle ustalony przez licznych badaczy sposób oraz, przede wszystkim, tylko w określonych wskazaniach charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa, wyższą efektywnością oraz mniejszymi skutkami ubocznymi w porównaniu do wcześniejszych standardów leczenia, zajmując miejsce blokerów receptora histaminowego (H<sub>2</sub>).<sup>2</sup> Ryzyko działań niepożądanych przy użytkowaniu większości IPP jest niewielkie, szacuje się je na jedynie 1-3%.<sup>3</sup> Ten niski wskaźnik szkodliwości miał znaczny wpływ na tak szerokie rozpowszechnienie powyższych związków we wszystkich krajach świata. Jednak należy zwrócić uwagę, że odnosi się on głównie do licznie udokumentowanego, krótkoterminowego ich użytkowania, zgodnego z konkretnymi zaleceniami. Ponadto obejmuje on najczęściej niegroźne efekty uboczne, tj. bóle i zawroty głowy, wysypka, nudności, biegunka, zaparcia czy bóle brzucha.<sup>4</sup> Natomiast nadal brakuje dokładnych badań, oceniających wpływ długoletniej niedokwaśności żołądka i hipergastrynemii, wywołanej przez IPP, na cały organizm. Co więcej, pojawia się coraz więcej doniesień na temat rzadziej występujących, lecz bardziej poważnych zdarzeń ubocznych takiej terapii.<sup>2,5</sup> Z roku na rok obserwuje się wzrastającą tendencję do stosowania IPP zarówno w USA, jak i w większości krajów europejskich.<sup>6,7</sup> O ogromnym wymiarze tego trendu świadczy fakt, że w 2010 roku w Hiszpanii najlepiej sprzedającym się lekiem w kraju był właśnie omeprazol – jeden z najpopularniejszych związków w tej grupie leków. Podobny kierunek obserwuje się w krajach niderlandzkich, Wielkiej Brytanii, Niemczech, Belgii i Szwecji.<sup>7</sup> Niestety tak gwałtowny wzrost użycia IPP nie jest współmierny ze zwiększeniem ilości przypadków schorzeń ze wskazaniami do ich zastosowania.<sup>8</sup> Świadczy on więc o zwiększeniu efektu nadużywania IPP zarówno w opiece szpitalnej, jak i w leczeniu ambulatoryjnym. Wśród pacjentów hospitalizowanych, najwyższy odsetek zlecenia omawianych leków bez właściwych wskazań dotyczy oddziałów Intensywnej Terapii i wynosi 55%,<sup>9</sup> najczęściej w celu prewencji wrzodów stresowych żołądka. Ponadto dane pokazują, że nawet 75% pacjentów zażywających nieprawidłowo IPP bez istotnej potrzeby, którzy trafiają do szpitala, zostają wypisywani bez korekty tego błędnego leczenia.<sup>7</sup> Z kolei spośród wystawionych ambulatoryjnie recept, aż niemal 70% nie ma odpowiednich podstaw. Badania obserwacyjne przeprowadzone w USA pokazują, iż przeciętnie od 7 do 15% pacjentów stosuje IPP w dowolnym momencie swojego życia. Odsetek ten istotnie wzrasta wśród 70-latków i osób starszych do aż 40%.<sup>10</sup> Te przerażające doniesienia powinny skłonić środowisko lekarskie do aktualizacji swojej wiedzy na temat wszelkich niebezpieczeństw, czyhających podczas terapii IPP oraz do reanalizy poprawności swojej praktyki medycznej. Dodatkowo każdy przypadek pacjenta już stosującego tą grupę leków należy ponownie przeanalizować pod kątem aktualnie występujących wskazań, eliminując w ten sposób automatyczne powtarzanie recept bez większego namysłu i wprowadzając możliwość odstawiania IPP w sposób nadzorowany.

Od ponad 20 lat większość IPP dostępne są dla społeczeństwa również bez recepty. Ten fakt znacznie utrudnia precyzyjne monitorowanie ich stosowania w sposób prawidłowy przez środowisko medyczne. Dodatkowo przyczynia się on do bardziej swobodnego i jednocześnie mniej przemyślanego korzystania z powyższych związków przez nieświadomych ich licznych działań niepożądanych pacjentów. Dane pokazują, iż sprzedaż IPP zarówno tych wystawionych na receptę, jak i tych, nabytych na własną rękę przez pacjentów ze wszystkich krajów sięga kwoty ponad 25 mld dolarów rocznie.<sup>9</sup> Ogromna skala tego zjawiska świadczy o jeszcze większym niedoszacowaniu odsetka osób, stosujących omawianą grupę leków bezzasadnie. Mimo, że są to leki uważane za względnie bezpieczne, a ich wprowadzenie do praktyki klinicznej przyniosło ogromne korzyści pod postacią poprawy komfortu życia osób z chorobami, związanymi z nadkwaśnością żołądka oraz ograniczenia ilości hospitalizacji z powodu wrzodów żołądka i ich, nawet śmiertelnych, powikłań,<sup>7</sup> nie powinny

być one nadużywane ze względu na ich niepokojące skutki uboczne w perspektywie długoterminowego spożywania. Choć nie ulega wątpliwości, że istnieje potrzeba przeprowadzenia większej ilości precyzyjnie zaplanowanych badań, analizujących wpływ wieloletnich terapii IPP na organizm ludzki, to te dotychczas przeprowadzone donoszą o związku pomiędzy stosowaniem tych leków a zwiększonym ryzykiem wielu ciężkich działań niepożądanych. Między innymi: różnych infekcji, w tym COVID-19, upośledzonego wchłaniania mikro- i makroelementów, chorób nerek, wątroby, trzustki, układu mięśniowo-kostnego, układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, chorób krwi, demencji, hipergastrynemii a nawet chorób nowotworowych.<sup>11</sup> Nie trudno wysnuć wniosek, iż konsekwencje przyjmowania IPP mogą dotyczyć praktycznie każdej części organizmu, co zostało przedstawione na Rycinie 1.



**Rycina 1.** Potencjalne skutki niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej. (źródło: Marcel Yibirin , Diana De Oliveira , Roberto Valera , Andrea E. Plitt , Sophia Lutgen, „Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use”<sup>11</sup>).

Warto również zwrócić uwagę, iż IPP mają znaczny wpływ na stopień wchłaniania innych leków. Jest to szczególnie istotne zagadnienie wśród pacjentów w starszym wieku, u których ze względu na obecność licznych schorzeń najczęściej występuje zjawisko polipragmazji.<sup>12</sup>

#### **Potwierdzone aktualne wskazania do stosowania terapii za pomocą inhibitorów pompy protonowej.**

Przez wiele początkowych lat od wprowadzenia IPP do lecznictwa środowisko medyczne deklarowało powszechne przekonanie na temat wysokiej skuteczności i jednoczesnym dużym profilem bezpieczeństwa tych leków. Dostępne aktualne dane naukowe zaprzeczyły po części tym zapewnieniom, dostarczając licznych doniesień na temat poważnych skutków ubocznych nieprawidłowego zastosowania terapii hamującej wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak warto podkreślić, iż u większości pacjentów z uzasadnionymi wskazaniami do stosowania IPP korzyści, wynikające z ich włączenia do leczenia znacznie przewyższają ryzyko szkodliwych konsekwencji takiego postępowania. Natomiast w przypadku nieleczonej choroby podstawowej pojawienie się poważnych implikacji jest istotnie bardziej prawdopodobne i ryzykowne niż rozwinięcie zdarzeń niepożądanych. Z tego powodu nie należy również nonsensownie odstawiać IPP u chorych z grup ryzyka, leczonych za ich pomocą od dłuższego czasu. W takiej sytuacji powinno się dokładnie przeanalizować potencjalne korzyści i straty oraz zalecić minimalną, lecz skuteczną dawkę w przypadku kontynuowania terapii.<sup>4</sup>

Naukowcy wyspecjalizowani w dziedzinie gastroenterologii konkretnie zdefiniowali ogólne, właściwe wskazania do stosowania terapii IPP, które zostały zebrane w tabeli 1.<sup>13 14</sup>

Wskazanie:	Dawka:	Czas trwania terapii:
Choroba reflowowa przełyku (GERD) :		
Nadżerkowe zapalenie przełyku (A/B) :	standardowa	przez 8-12 tygodni
Nadżerkowe zapalenie przełyku (C/D)	podwójna	przez 8-12 tygodni
Nienadżerowa choroba reflowowa przełyku (NERD)	standardowa	przez 4-8 tygodni
Długoterminowe leczenie podtrzymujące (zarówno GERD jak i NERD)	standardowa lub połowa dawki standardowej	bezterminowo: terapia ciągła, przerywana lub na żądanie, w zależności od indywidualnego profilu klinicznego pacjenta
Pozajelitowy GERD	standardowa lub podwójna	minimum 12 tygodni
Przełyk Barretta	wysokie, indywidualne dawki	długoterminowe, w zależności od indywidualnego profilu klinicznego pacjenta
Eozynofilowe zapalenie przełyku	standardowa lub podwójna	8-12 tygodni
Eradykacja H. pylori	podwójna, dwa razy dziennie	przez 7-14 dni (w połączeniu z lekami przeciwbakteryjnymi)
Choroba wrzodowa niezwiązana z infekcją H.pylori	standardowa	przez 4-8 tygodni
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	Bolus 80 mg i.v., następnie wlew 8 mg/godz. przez 72 godz	
Zespół Zollingera-Ellisona	wysokie, nawet 3-4-krotność standardowej, ewentualnie 2 razy dziennie	dożywno
Profilaktyka wrzodu stresowego u pacjentów z czynnikami ryzyka, szczególnie wśród tych, którzy wymagają mechanicznej wentylacji przez ponad 48h lub z koagulopatią,	standardowa, drogą i.v.	tylko podczas pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii
Dyspepsja:		
Niewyjaśniona dyspepsja u pacjentów poniżej 45 r.ż.	standardowa lub połowa dawki standardowej	przez 4 tygodnie
Dyspepsja czynnościowa	standardowa lub połowa dawki standardowej	przez 4-8 tygodni
Gastropatia indukowana NLPZ i COXIB oraz sterydoterapii w połączeniu z NLPZ:		
Profilaktyka	standardowa lub połowa dawki standardowej	rozpoczynając od pierwszej dawki NLPZ przez okres stosowania
Leczenie wyidukowanych zmian w żołądku i dwunastnicy	standardowa	przez 8 tygodnie
Terapia lekami przeciw-płytkowymi	standardowa	rozpoczynając od pierwszej dawki leku przeciw-płytkowego, również u osób przyjmujących małe dawki aspiryny u pacjentów z podwyższonym ryzykiem
Zapobieganie lub/i leczenie owrzodzeń przełyku po skleroterapii lub podwiązaniu żyłaków przełyku	standardowa	przez 10 dni (dłuższe leczenie wiąże się z ryzykiem rozwoju spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej)

Przewlekłe zapalenie trzustki	standardowa	tylko w przypadku biegunki tłuszczowej, odpornej na enzymatyczną substytucję zastępczą
-------------------------------	-------------	--

**Tabela 1.** Ogólne potwierdzone wskazania do terapii za pomocą inhibitorów pompy protonowej (IPP) (źródło: opracowanie własne).

Podsumowując, długoterminowa terapia inhibitorami pompy protonowej może być zalecana jedynie pacjentom, wśród których istnieje przynajmniej jedno z następujących wskazań: przełyk Barreta, zwężenia przełyku spowodowane GERD, zespół Zollingera-Ellisona, eozynofilowe zapalenie przełyku, gastroprotekcja u osób stosujących ASA lub niensteroidowe leki przeciwzapalne z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, klinicznie istotne nadżerkowe zapalenie przełyku (C/D) czy idiopatyczne włóknienie płuc – w celu prewencji progresji. Natomiast warunkowymi zaleceniami do dłuższego zastosowania IPP mogą być: wtórna profilaktyka choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów niestosujących leków przeciwpłytkowych, endoskopowo-ujemna, odpowiadająca na IPP choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa oraz odpowiadający na IPP refluks krtańowo-gardłowy, jeżeli w powyższych przypadkach wystąpił nawrót po odstawieniu leków. Ponadto chorzy na przewlekłe zapalenie trzustki cierpiący na oporną na substytucję zastępczą enzymami biegunkę tłuszczową również mogą wymagać długotrwałego leczenia IPP.<sup>10</sup>

### IPP a infekcje

Kwas solny, produkowany i wydzielany przez komórki okładzinowe żołądka, spełnia wiele niezbędnych dla zdrowia organizmu funkcji. Jedną z nich jest zapewnienie niskiego pH żołądka, które uniemożliwia przeżycie oraz kolonizację dostających się do układu pokarmowego niechcianych mikroorganizmów. W ten sposób stanowi ono naturalny, immunologicznie nieswoisty mechanizm obronny człowieka przed patogenami.<sup>5</sup> Systematyczne zażywanie IPP, poprzez blokadę aktywności H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPazy komórki okładzinowej żołądka, prowadzi do trwałego zahamowania wydzielania kwasu chlorowodorowego i w konsekwencji do długotrwałego podwyższenia odczynu soku żołądkowego. Choć ma to swoje korzyści w perspektywie leczniczej schorzeń związanych z nadkwaśnością, to jednocześnie ma znaczny wpływ na wzrost infekcji, zarówno żołądkowo-jelitowych, jak i pozajelitowych.<sup>15</sup> Dodatkowo hipochlorhydria wywołuje zmiany w liczebności oraz w rozmieszczeniu naturalnej mikrobioty układu pokarmowego, której prawidłowe funkcjonowanie nie tylko stanowi tarczę przed innymi mikroorganizmami, ale również odpowiada za aktywność metaboliczną organizmu, za pozyskiwanie energii, wchłanianie składników odżywczych czy zmiany troficzne nabłonka jelit. Dlatego zmiany w strukturze tego mikroskopijnego świata mogą skutkować między innymi chorobami zapalnymi jelit, zespołem jelita drażliwego, niealkoholową chorobą wątroby czy nawet rakiem.<sup>16</sup> Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można wysnuć wniosek, iż nielicząc antybiotyków to właśnie IPP są najbardziej dewastującymi mikrobiotę jelitową związkami leczniczymi.<sup>17</sup> Regularne zażywanie blokerów pompy protonowej może doprowadzić do nadmiernego przerostu bakteryjnego pochodzącego z części ustno-gardłowej w obrębie dystalnego odcinka przełyku, żołądka oraz dwunastnicy, natomiast w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego umożliwia wzrost bakterii z rzędu Bacillales, Lactobacillales i Actinomycetales, rodziny Pasteurellaceae i Enterobacteriaceae oraz rodzaj Veillonella. Dane potwierdzają, że wywołana przez IPP hipochlorhydria tworzy korzystne warunki dla mikrobiomu zasiedlającego górny odcinek przewodu pokarmowego do przemieszczania się i kolonizacji bardziej dystalnych jego części.<sup>18</sup> Wiele badań wykazuje związek pomiędzy stosowaniem terapii IPP a zwiększonym ryzykiem infekcji, szczególnie Salmonellą, Campylobacter jejuni, inwazyjnymi szczepami Escherichia coli, Vibrio cholerae, Gardia lamblia, kandydozy czy zarówno przypadkowych, jak i nawracających zakażeń Clostridium difficile. Dodatkowo wskazują one również na istotne znaczenie hipochlorhydrii w kontekście rozwoju zespołu rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (SIBO) oraz spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej – przy współistnieniu marskości wątroby (z powodu wywołanych zmian w mikrobiomie jelitowym, które ułatwiają przemieszczanie się bakterii do płynu ascetycznego). Ryzyko powyższych skutków jest częstsze u osób pozostających na długoterminowym leczeniu IPP, szczególnie u osób starszych.<sup>5 16 19</sup> Skutkami zażywania IPP, które doprowadzają do zwiększonego ryzyka infekcji są:

- Zmniejszenie wydzielania kwasu solnego w żołądku, powodując wzrost pH, co umożliwia przeżycie i dalsze przemieszczanie się mikroorganizmów w stronę jelita
- Efekt antyneutrofilowy
- Indukowanie zmian w szczelnych połączeniach międzykomórkowych, co sprzyja większej przepuszczalności jelitowej<sup>20</sup>

### IPP a Clostridium difficile

Infekcja Clostridium difficile należy do najczęstszych zakażeń związanych ze służbą zdrowia na świecie.<sup>16</sup> Jest to szczególnie ważne z perspektywy poważnych dla zdrowia i życia konsekwencji, wiążących się

z tym zakażeniem. Choć od dawna znane są czynniki, zwiększające predyspozycje do zakażenia, takie jak: długotrwała antybiotykoterapia, immunosupresja czy ciężki charakter choroby podstawowej, to z roku na rok naukowcy dostarczają coraz liczniejszych dowodów, podkreślających ewidentny związek zażywania IPP z infekcją *C.difficile*. Co więcej, tendencja do zakażenia tą bakterią pojawiała się nawet wśród tych pacjentów, u których nie występowały inne, standardowe czynniki ryzyka, poza lekami należącymi do IPP.<sup>5</sup> W 2012 powstała obszerna metaanaliza, podsumowująca 42 badania obserwacyjne, wśród których wzięło udział ponad 300 000 pacjentów. Na jej podstawie wykazano zależność pomiędzy stosowaniem IPP a wyższym ryzykiem incydentu infekcyjnego *C.difficile*, z ilorazem szans (OR) wynoszącym 1.74 (95% CI 1.47–2.85), a także wyższym ryzykiem nawrotu zakażenia z OR 2.51 (95% CI 1.6–5.44).<sup>1</sup> Połączenie IPP razem z antybiotykami dodatkowo nasilało ryzyko incydentu infekcyjnego z OR 1,96 (95% CI 1.03-3.7). Większe narażenie na zakażenie tłumaczy się alkalizującym wpływem związków hamującym wydzielanie kwasu chlorowodorowego na pH żołądka, co pozwala na przeżycie wegetatywnych form *C.difficile*, a które w kwaśnym środowisku uległyby zniszczeniu.<sup>20</sup> Związek między konsumpcją IPP a większym narażeniem na infekcję *C.difficile* omówiono również w przeglądzie FDA analizującym 23 badania obserwacyjne, gdzie OR= 1,96 dla pacjentów hospitalizowanych.<sup>21</sup> W 2017 w świecie naukowym ukazała się kolejna, obejmująca łącznie aż 56 badań, metaanaliza, dostarczająca niepodważalnych dowodów na istotnie zwiększone ryzyko infekcji *C.difficile* u osób zażywającym inhibitory pompy protonowej w porównaniu do tych, bez stosowania IPP, zbiorcze OR =1.99. Powyższe dane pochodzą głównie z badań obserwacyjnych i retrospektywnych, lecz pomimo znacznej heterogeniczności ilość przeprowadzonych meta analiz świadczy o małym prawdopodobieństwie obalenia tego związku.<sup>22 23</sup> Dodatkowo w jednym badaniu kohortowym wykazano, iż u pacjentów z długoterminową terapią za pomocą inhibitorów pompy protonowej częściej występuje infekcja *C.difficile* w porównaniu do chorych stosujących H2-blokery.<sup>24</sup>

#### *IPP a inne infekcje jelitowe*

W odróżnieniu od mniej wyjaśnionego powiązania pomiędzy stosowaniem IPP a ryzykiem infekcji *C.difficile*, związek między zażywaniem tych leków a innymi infekcjami bakteryjnymi jelit, nabywanych w środowisku jest dużo bardziej intensywny, ze zbiorczym ilorazem szans OR dla jakiegokolwiek zakażenia bakteryjnego, wynoszącym 4,28 (95% CI 3,01-6,08). Meta-analiza podsumowująca 9 badań obserwacyjnych, w tym 12 odrębnych analiz wykazała, że prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia u pacjentów pozostających na terapii IPP jest różne w zależności od rodzaju bakterii. Wśród tych chorych najczęściej rozwijała się infekcja *Campylobacter jejuni*, charakteryzująca się OR wynoszącym aż 5,09, nieco rzadziej *Salmonella* z OR = 4,84.<sup>25</sup>

#### *IPP a SIBO*

Niedawno odkryte powiązania pomiędzy długoterminową terapią za pomocą IPP a zmianami w rozmieszczeniu naturalnego mikrobiomu jelitowego zasugerowały również potencjalny związek tych leków z rozwojem zespołu rozrostu bakteryjnego (SIBO). Początkowe analizy nie dostarczały jednoznacznych rezultatów. Było to spowodowane między innymi częstymi powiązaniem SIBO z zespołem jelita drażliwego, w którym z kolei powszechnie jest współwystępowanie zespołu GERD. Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego wśród takich pacjentów, wykazanie bezpośredniego związku pomiędzy IPP a SBIO nie było łatwe.<sup>26</sup> Jednak niedawna meta analiza z 2018 roku, zbierająca wyniki z łącznie 19 artykułów potwierdziła istotnie statystycznie związek pomiędzy stosowaniem omawianych leków a rozwojem SIBO, ze zbiorczym OR 1,71. Te powiązania utrzymywały się nawet przy użyciu różnych populacji kontrolnych, jak również różnych metod diagnozowania SIBO, takich jak hodowla aspiratów jelita cienkiego czy wodorowy test oddechowy.<sup>27</sup>

#### *IPP a samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP)*

Długotrwałe stosowanie IPP może powodować zwiększoną przepuszczalność w szczelinach komórek jelitowych i w ten sposób umożliwiać translokację bakterii z jelit do wodobrzusza u pacjentów cierpiących na marskość wątroby. Jest to szczególnie niekorzystne, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiego, śmiertelnego powikłania, jakim jest spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej. W przypadku regularnego zażywania IPP u osób z marskością wątroby to prawdopodobieństwo wzrasta od 2- do 3-razy.<sup>4</sup> Związek między IPP a SBP z ilorazem szans OR = 2,11 potwierdzono również w meta analizie, podsumowującej 10 badań typu case-control i 6 badań kohortowych.<sup>28</sup> Choć inne badania, omawiające tę zależność, dostarczają kontrowersyjne wyniki, należy unikać zlecenia zarówno dużych dawek IPP, jak i stosowania ich w sposób długotrwały u pacjentów z marskością wątroby. Natomiast w celu zmniejszenia rozmiaru owrzodzenia, gdy jego spontaniczne gojenie jest problematyczne można zastosować IPP maksymalnie do 10 dni.<sup>13</sup>

#### *IPP a infekcje dróg oddechowych*

W świecie naukowym powstało wiele prac, badających potencjalny wpływ IPP na zwiększone ryzyko rozwoju pozaszpitalnego zapalenia płuc. Choć nie wszystkie doniesienia jednoznacznie wskazywały na ów związek, a znaczna większość opierała się na badaniach obserwacyjnych<sup>4</sup>, najnowsze z nich potwierdzają tę hipotezę. Metaanaliza, podsumowująca 13 badań, która objęła ponad 2 mln pacjentów wykazała, że osoby zażywające IPP częściej zapadają na zapalenie płuc niż pacjenci bez tej terapii, z OR = 1,37 (95% CI = 1,22-1,53)], szczególnie podczas zażywania IPP < 30 dni (OR = 1,49 (95% CI = 1,34-1,66)).<sup>29</sup> Inne, solidnie wykonane badanie, obejmujące obszerną grupę pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, w wieku 60 lat i wyżej, po raz pierwszy wykazało ewidentne zwiększenie zapadalności na zapalenie płuc również u osób, które regularnie zażywają IPP w sposób długoterminowy. Najbardziej istotny wzrost infekcji następował w 2 roku od rozpoczęcia leczenia IPP z ilorazem ryzyka, równym 1,82, niezależnie od ilości epizodów zapaleń płuc w wywiadzie bezpośrednio przed pierwszorazowym przyjęciem IPP.<sup>30</sup> Kolejna meta analiza, wykazująca podwyższone ryzyko zapalenia płuc w związku z terapią IPP, zaobserwowano, iż najsilniejszy związek występował w grupie stosujących tę grupę leków od 3 do 6 miesięcy.<sup>31</sup> Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem, wyjaśniającym to powiązanie jest fakt, że hipochlorohydia wywołana przez IPP sprzyja rozrostowi bakteryjnemu w żołądku, co z kolei zwiększa ryzyko mikroaspiracji mikroorganizmów do górnych dróg oddechowych i w następstwie może powodować aspiracyjne zapalenie płuc.<sup>5</sup>

Pandemia COVID- 19 zmobilizowała naukowców z całego świata do aktywnego poszukiwania czynników predysponujących do zakażenia wirusem SARS--CoV-2. Niekorzystne powiązania stosowania IPP ze wzrostem narażenia na rozwój zapalenia płuc były wskazówką do analizy wpływu tej grupy leków na podwyższone ryzyko choroby COVID-19. Dodatkowo fakt, że w przypadku podobnego koronarowirusa, SARS-CoV-1 wykryto, iż pH żołądka  $\leq 3$  zmniejszył istotnie jego zakaźność, mógł sugerować podobną reakcję nowo odkrytego wirusa na hipochlorohydie. W wielozmiennej analizie regresyjnej, nawet po korekcji wielu czynników, zaobserwowano, że osoby przyjmujące blokery pompy protonowej miały istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnego wyniku na COVID-19 w porównaniu do osób bez zażywania IPP. Co więcej, szansa ta była różna w zależności od dobowej dawki: mniejsza przy przyjmowaniu do jednego razu dziennie, z OR = 2,15; (95% CI, 1,90-2,44) oraz większa przy terapii dwa razy dziennie OR= 3,67 ( 95% CI, 2,93-4,60). Poza tym odkryto, że osoby pozostające na terapii za pomocą H<sub>2</sub>-blokerów, mające znacznie łagodniejsze działanie zmniejszające wydzielanie kwasu, nie były narażone na tak podwyższone ryzyko infekcji SARS- COV-2. Nasuwa to wniosek, iż mniej kwaśne środowisko żołądka w konsekwencji zażywania IPP, nie zabija wirusa, lecz pozwala mu się replikować i następnie infekować cały organizm. Warto podkreślić, że cały przewód pokarmowy poprzez obecność receptorów ACE-2 jest również, oprócz dróg oddechowych, punktem wejścia dla wirusa.<sup>32</sup> Z kolei w kohortowym badaniu na koreańskiej społeczności, nie potwierdzono bezdyskusyjnego związku między obecnym lub przeszłym zażywaniem IPP a zwiększoną wrażliwością na COVID-19. Jednak zaobserwowano, że u pacjentów, aktualnie zażywających IPP, ryzyko wystąpienia ciężkich postaci COVID-19 wzrastało o 79 %.<sup>33</sup> Kolejna zbiorcza meta analiza, przeprowadzona na podstawie 14 badań, obejmujących 477 157 pacjentów z potwierdzonym wynikiem testu na COVID-19 podtrzymała pogląd, że terapia lekami z grupy IPP powodowała marginalny, lecz istotnie statystyczny wzrost ryzyka infekcji COVID-19, z OR= 1,05. Dużo silniejsze okazało się powiązanie między stosowaniem IPP a ciężkimi postaciami tej choroby, które wymagały hospitalizacji chorych na oddziale intensywnej terapii, stosowania tlenoterapii, mechanicznej wentylacji a nawet skutkowały zgonem, OR= 1,84. Powyższe dowody nie są dostateczną podstawą do odstąpienia IPP u pacjentów z potwierdzonym COVID-19 w celu profilaktyki, gdy mają uzasadnione wskazania do ich przyjmowania. Dodatkowo wprowadzanie tej terapii w trakcie przechodzenia infekcji powinno się rozważyć z zachowaniem szczególnej ostrożności. Jednak w celu potwierdzenia powyższych wyników nadal potrzebne jest przeprowadzenie dalszych dokładniejszych badań, na obszerniejszych grupach pacjentów.<sup>34</sup>

### **IPP a niedobór substancji odżywczych**

Liczne prace naukowe potwierdzają, że przewlekłe stosowanie blokerów pompy protonowej w perspektywie długoterminowej może prowadzić do niedoboru witamin i mikroelementów, takich jak:, witamina B12, witamina C oraz magnez, wapń czy żelazo.

#### *IPP a witamina B12*

Witamina B12 jest dostarczana do organizmu z pożywieniem, głównie pod postacią ściśle związaną z białkami. Kwas żołądkowy jest niezbędnym czynnikiem, aktywującym enzymy proteolityczne, które powodują rozszczepienie tych białek i uwolnienie witaminy B12, która z pomocą białka R i czynnika wewnętrznego ulega wchłanianiu w jelicie krętym. Dlatego długotrwała terapia związkami hamującymi wydzielanie kwasu chlorowodorowego zaburza proces wchłaniania witaminy B12, zwiększając ryzyko jej niedoboru. Taki stan z kolei może doprowadzić do rozwoju niedokrwistości złośliwej, niedokrwistości megaloblastycznej, czy uszkodzenia nerwów.<sup>3</sup> Ponadto, jak omówiono wcześniej, hipochlorohydia może prowadzić do nadmiernego



przerostu bakterii, które dodatkowo zużywają witaminę B12 do własnych procesów metabolicznych.<sup>20</sup> Nie wszystkie przeprowadzone badania, analizujące ten związek potwierdzają powyższą hipotezę, jednak znaczna większość przemawia za jej prawidłowością, szczególnie wśród osób starszych. Obszerny przegląd badań, opublikowanych w latach 1970-2016 podsumował, że pacjenci zażywający IPP znacznie częściej cierpieli na niedobór cyjanokobalaminy niż pacjenci bez tej terapii lub pozostający na leczeniu H2-blokerami, szczególnie, gdy zażywali jest długotrwale. Podkreślili jednak konieczność przeprowadzenia dalszych badań, by ustalić określoną dawkę wywołującą ten niedobór.<sup>35</sup> Inne badanie, przeprowadzone na grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat, podczas którego po raz pierwszy zamiast pomiarów całkowitego stężenia witaminy B12 zastosowano holoTC, (transcobalamin-bound) - aktywną metabolicznie frakcję, uznaną jako czuły marker wczesnego niedoboru tej witaminy, również potwierdziła zależność między stosowaniem IPP a istotnie zwiększonym występowaniem niedoboru witaminy B12 (25% w porównaniu z 15% w grupie kontrolnej). Jednak dotyczyło to jedynie pacjentów zażywających IPP w większych dawkach, tj.  $\geq 30$  mg/).<sup>36</sup> Kolejne jednośrodkowe badanie kohortowe, obejmujące grupę pacjentów w wieku 18-80, którzy regularnie zażywali IPP przez minimum 1 rok, odkryło, że osoby przyjmujące IPP są 0,5 razy bardziej narażone na deficyt witaminy B12 niż osoby bez tej terapii. Zaobserwowano dodatkowo, że ta tendencja dotyczy głównie mężczyzn w wieku 18 i 40 lat i jest bardziej nasiloną podczas stosowania omeprazolu w porównaniu z pantoprazolem.<sup>37</sup> W tym przeglądzie stwierdzono natomiast, że pacjenci stosujący IPP przez ponad 2 lata charakteryzują się 65 % większym ryzykiem niedoboru witaminy B12.<sup>38</sup> Z kolei w obszernej analizie przekrojowej, obejmującej prawie 26 tys. osób nie wykazano związku między terapią blokerami pompy protonowej a obniżonym poziomem witaminy B12. Co więcej pacjenci mieli nawet wyższe stężenie witaminy B12 i homocysteiny, jednak różnice te nie były istotne klinicznie.<sup>39</sup> Choć wyniki badań na temat wpływu IPP na obniżenie poziomu witaminy B12 są kontrowersyjne i nadal istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszej weryfikacji związku przyczynowego, w warunkach klinicznych należy mieć na uwadze to potencjalne zagrożenie, szczególnie wśród osób starszych, niedożywionych lub stosujących metforminę. Ponadto powinno się odpowiednio dostosować minimalnie skuteczną dawkę leku, jeżeli istnieją konkretne wskazania oraz zalecić odpowiednią dietę i ewentualną suplementację.

### *IPP a witamina C*

Nieliczne badania donosiły również o wpływie blokerów pompy protonowej na obniżenie stężenia witaminy C w osoczu. Wyjaśnienia doszukiwano się w fakcie, iż w neutralnym i wysokim pH żołądka nie jest możliwa kwas dehydroaskorbinowy (utleniona forma kwasu askorbinowego) nie może się zregenerować do witaminy C. Obniżenie zawartości kwasu askorbinowego we krwi podczas terapii IPP nie zależało od ilości spożycia witaminy C w diecie. Jednak suplementacją tej witaminy podczas zażywania IPP nie jest zalecana w praktyce klinicznej.<sup>3</sup>

### *IPP a magnez*

Częstym działaniem niepożądanym terapii za pomocą IPP jest hypomagnezemia. Powyższą zależność po raz pierwszy zdefiniowano już w 2006 roku i od tamtej pory została ona potwierdzona w licznych badaniach naukowych. Obszerna analiza 16 badań obserwacyjnych wykazała, że stosowanie IPP w 19,4 % przypadków wiązało się z poziomem Mg w surowicy krwi poniżej normy (w porównaniu 13,5 % wśród osób niestosujących tych leków). Nieskorygowany iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia hypomagnezemu wśród tych pacjentów wyniósł 1,83 (95% CI 1,26, 2,67;  $P = .002$ ), a skorygowany OR - 1,71 (95% CI 1,33, 2,19;  $P < .001$ ). Te wyniki potwierdzają istotny związek pomiędzy hypochlorydią, wywołaną leczeniem za pomocą IPP a obniżonym poziomem magnezu. Dodatkowo zaobserwowano, iż osoby stosujące większe dawki IPP są bardziej narażone na hypomagnezemię w porównaniu do tych, zażywające mniejsze dawki. Z kolei pacjenci na niskodawkowej terapii charakteryzują się zwiększonym ryzykiem tego skutku ubocznego w stosunku do osób niestosującym IPP wcale.<sup>40</sup> Natomiast analiza czasu stosowania IPP wykazała, iż pozostawanie na długoterminowej terapii  $> 6$  miesięcy wiąże się z silnym wzrostem ryzyka hypomagnezemu. Kolejnym czynnikiem dodatkowo zwiększającym to ryzyko było jednoczesne stosowanie diuretyków pętlowych.<sup>41</sup> Szczegółowy mechanizm, który leży u podłoża zależności pomiędzy IPP a poziomem magnezu w organizmie nie został dokładnie poznany. Obserwacja zmniejszonego wydalania  $Mg^{2+}$  z moczem podczas stosowania IPP świadczy o kompensacyjnym wchłanianiu zwrotnym tego pierwiastka przez nerki, co skreśla je z listy jako potencjalną przyczynę hypomagnezemu. Ponadto zalecenie dodatkowej doustnej suplementacji magnezem osobom z hypomagnezemią wywołaną stosowaniem IPP nie przywracało poziomu magnezu w surowicy krwi do normy. Dlatego najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem związku przyczynowego tej sytuacji jest upośledzenie wchłaniania magnezu w jego miejscach aktywnych zarówno w jelicie cienkim, jak i okrężnicy. Dodatkowo zmiany mikrobiomu jelit wskutek podwyższenia pH przez IPP, również mogą się przyczyniać do obniżenia poziomu magnezu.<sup>42</sup> Jest to ważna wskazówka pod kątem poszukiwania nowego, skutecznego sposobu leczenia tego problemu zdrowotnego, tak częstego wśród pacjentów skazanych na długoterminowe stosowanie IPP.

### *IPP a wapń, witamina D oraz ryzyko złamań*

Podwyższenie pH żołądka ma również wpływ na istotne zmniejszenie rozpuszczalności soli wapnia, a co za tym idzie - wchłaniania jonów wapnia.<sup>3</sup> Badanie porównujące pacjentów przyjmujących IPP (omeprazol) przez przynajmniej 1 rok z osobami nie stosującymi tej grupy leków wykazało istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi w pierwszej grupie, z średnim stężeniem  $7,81 \pm 0,86$  mg/dl ( $p < 0,001$ ), natomiast w grupie kontrolnej  $9,30 \pm 1,78$  mg/dl. Dodatkowo zaobserwowano również znaczny spadek poziomu witaminy D3, pełniącej kluczową rolę w gospodarce wapniowej, w grupie pacjentów przyjmujących IPP :  $17,30 \pm 11,14$  ng/ml w stosunku do grupy zdrowej :  $25,02 \pm 13,47$  ng/ml.<sup>43</sup> Zarówno obniżone stężenie wapnia jak i witaminy D może skutkować rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc i aktywacją resorpcji wapnia z kości, co ma negatywny wpływ na gęstość mineralną oraz strukturę kości. Obszerna meta-analiza 32 badań potwierdziła umiarkowanie zwiększone ryzyko złamań wśród pacjentów pozostających na terapii IPP. Wzrost ryzyka dotyczył zarówno dowolnego miejsca z HR: 1,30, jak i złamania biodra (HR:1,22), złamania kręgosłupa (HR:1,49) i osteoporozę (HR:1,23). Jednak nie potwierdzono wpływu IPP na zmniejszenie gęstości masy kostnej w kości udowej ani w kręgosłupie.<sup>44</sup> Podobne rezultaty wykazała inna meta-analiza obserwująca zależność między IPP a ryzykiem złamania biodra, obejmująca aż 2 103 800 uczestników. Odkryto, iż ryzyko złamania jest tym wyższe im większa jest dawka stosowanego IPP, z RR 1,17, 95% CI 1,05-1,29  $p = 0,002$  dla niskodawkowej terapii IPP; RR 1,28, 95% CI 1,14-1,44,  $p < 0,0001$  dla średnich dawek oraz RR 1,30, 95% CI 1,20-1,40,  $p < 0,0001$  dla wyższych dawek. Dodatkowo autorzy nie zauważyli takiego związku wśród pacjentów zażywających H2-blokery.<sup>45</sup> Jest to szczególnie istotne dla pacjentów w starszym wieku, kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym oraz dla osób, mających inne czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy. Meta-analiza badań przeprowadzonych na kobietach po menopauzie, zażywających leki z grupy IPP przez co najmniej 12 miesięcy wykazała, że były one bardziej narażone na złamania z względnym ryzykiem, wynoszącym 1,93.<sup>46</sup> Należy pamiętać również, że hipokalcemia może być wtórnym skutkiem hipomagnezemii. Dlatego sugeruje się, by u osób przewlekle stosujących IPP rutynowo kontrolować poziom tych mikroelementów oraz oszacowywać ryzyko złamań.

### *IPP a żelazo i ryzyko rozwoju niedokrwistości*

Żelazo może występować w pożywieniu w dwóch formach: hemowej i niehemowej. Kwas żołądkowy pełni istotną rolę w przyswajaniu żelaza z diety, poprzez redukcję żelaza niehemowego do łatwiej wchłaniającego się żelaza hemowego.<sup>47</sup> Dlatego przewlekła hypochlorydia wywołana przez długotrwałe stosowanie IPP zmniejsza przyswajanie żelaza, co może skutkować rozwojem anemii. Ta hipoteza została potwierdzona w wielu badaniach naukowych. Jedno z nich, przeprowadzone na grupie pacjentów po laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka wykazała, iż niedokrwistość z niedoboru żelaza wystąpiła u 12,9% pacjentów pozostających na wielomiesięcznej terapii IPP w porównaniu z 4,23% nie stosujących tej terapii (iloraz szans 3,3).<sup>48</sup> Dodatkowo aktualna meta-analiza 9 z 14 wyselekcjonowanych badań zaobserwowała, iż stosowanie IPP stanowczo wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niedokrwistości, wynikającej z niedoboru żelaza, z ilorazem szans (RR 2,56 [95% CI 1,43-4,61],  $p < 0,00001$ ) w porównaniu do osób nie będących na terapii lekami z tej grupy.<sup>49</sup> Warto pamiętać o tym związku przyczynowo-skutkowym podczas poszukiwania potencjalnego źródła rozwoju anemii z niedoboru żelaza w procesie diagnostycznym. Co więcej, należy również dobrać właściwe leczenie tej jednostki chorobowej, uwzględniając sposób działania IPP na organizm. Badanie analizujące przypadki 43 pacjentów, cierpiących na anemię i jednocześnie pozostających na terapii lekami z grupy IPP odkryło, że aż 41 z nich nie odniosło rezultatów po doustnej suplementacji żelazem (2 z 43 z powodu hemochromatozy nie otrzymało suplementacji). Odpowiednia reakcja pod postacią wzrostu hemoglobiny o  $\geq 2$  g/dl nastąpiła dopiero po dożylnym podaniu tego mikroelementu.<sup>50</sup> Powyższe wnioski podkreślają istotę oceny morfologii krwi chorych, przyjmujących IPP przez dłuższy czas, pod kątem wychwytywania niedokrwistości.

### **IPP a choroby nerek**

Istnieje wiele prac naukowych, podkreślających negatywny wpływ stosowania leków z grupy IPP na funkcje nerek. Przegląd badań obserwacyjnych, obejmujących łącznie ponad 2,5 mln pacjentów wskazał istotną zależność pomiędzy stosowaniem IPP a takimi jednostkami chorobowymi, jak: ostre uszkodzenie nerek (AKI), ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (AIN), przewlekła choroba nerek (CKD) i schyłkowa choroba nerek (ESRD).<sup>51</sup> Wśród osób pozostających na terapii za pomocą IPP najczęstszym ostrym uszkodzeniem nerek jest ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Dokładny mechanizm oddziaływania IPP na nerki nie został dotychczas opisany. Podejrzewa się, że zalegające w przestrzeni kanalikowo-śródmiąższowej metabolity leku bezpośrednio mobilizują reakcję immunologiczną, doprowadzając do rozwinięcia AIN. Przedział czasowy, potrzebny do wywołania tych mechanizmów jest różny. Waha się od 1 tygodnia do 9 miesięcy, ze średnią wynoszącą 9,9 tygodnia.<sup>52</sup> W retrospektywnym badaniu kohortowym, w którym udział wzięło 93 335 pacjentów z AKI, u których wcześniej nie występowała żadna choroba nerek w wywiadzie, wykazano, że osoby eksponowane na

IPP charakteryzowało istotnie większe ryzyko rozwoju AKI w porównaniu do osób nienarażonych na ten czynnik, ze skorygowanym OR = 4,35 (95% CI 3,14-6,04, p<0,0001). W tym samym badaniu na innej grupie 84 600 pacjentów z CKD zaobserwowano nieco mniejszy związek między stosowaniem IPP a narażeniem na rozwój CKD w porównaniu do AKI, jednak nadal pozostawał on istotny statystycznie, skorygowany OR = 1,20 (95% CI 1,12-1,28, p<0,0001).<sup>53</sup> Część przypadków rozwoju CKD podczas przewlekłego zażywania IPP wiąże się z długotrwałym obniżeniem wskaźnika filtracji w kłębuszku z powodu wyindukowanego przez te leki przewlekłego śródmiąższowego zapalenia nerek, które z kolei wynika z permanentnego AIN.<sup>52</sup> Co więcej, w ciągu 5 lat obserwacji odkryto dużo większe narażenie na wystąpienie CKD w przypadku stosowania IPP w porównaniu do antagonistów receptora H2. Natomiast niemal połowa przypadków CKD nie była spowodowana interwencyjnym AIN lub AKI, co sugeruje również inny mechanizm rozwoju przewlekłej choroby nerek.<sup>54</sup> Naukowcy odkryli także zależność dawka-efekt, podkreślając większe narażenie na rozwój CKD wśród pacjentów stosujących IPP dwukrotnie w ciągu dnia (skorygowany HR = 1,46) w porównaniu do osób zażywających raz dziennie (skorygowany HR = 1,15).<sup>55</sup> Podsumowując, istnieje wiele silnych dowodów, potwierdzających związek stosowania IPP z niekorzystnymi dla nerek działaniami, tj. ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostre uszkodzenie nerek, incydent przewlekłej choroby nerek, progresja choroby nerek czy schyłkowa niewydolność nerek. Jednak istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych wysokiej jakości badań opisujących dokładny mechanizm, leżący u podstaw tej zależności.

### **IPP a choroby wątroby**

Przewlekłe stosowanie IPP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich powikłań u osób cierpiących na marskość wątroby. Jak już wcześniej wspomniano, IPP umożliwia translokację bakterii jelitowych do wodobrzusza, co zwiększa prawdopodobieństwo spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej (SBP). Związki z tej grupy leków są metabolizowane głównie w wątrobie, dlatego w przypadku niewydolnej wątroby mogą być one hepatotoksyczne.<sup>11</sup> Istnieje wiele badań, donoszących o powiązaniach między długotrwałym zażywaniem tych leków a encefalopatią wątrobową, rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), infekcjami bakteryjnymi i wzrostem śmiertelności u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (CLD). Meta-analiza 47 badań potwierdziła istotnie większe ryzyko encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów z CLD, stosujących IPP w porównaniu z osobami niestosującymi, ze zbiorczym ilorazem szans OR= 2,31. Jest to między innymi spowodowane zakłóceniami motoryki układu pokarmowego i bariery śluzówkowej, co może skutkować większym wchłanianiem związków azotowych. Autorzy pracy wykazali również zależność między IPP a wyższym narażeniem na rozwój SBP, infekcji bakteryjnych oraz śmiertelności. Jednak analiza zależności stosowania IPP z podwyższonym prawdopodobieństwem raka wątrobowokomórkowego znalazła potwierdzenie tylko w jednej z nich, co było niewystarczające do wyciągnięcia powyższego wniosku.<sup>56</sup> Z kolei inna meta-analiza dostarczyła dowodów na 67% większe ryzyko rozwoju raka HCC w wyniku stosowania IPP w porównaniu do pacjentów, nie będących na tej terapii (RR, 1,67). Oszacowane ogólne ryzyko śmiertelności było zwiększone o 57%.<sup>57</sup> Dodatkowo zaobserwowano, że stosowanie IPP u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C razem z lekami przeciwwirusowymi wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia ropnia wątroby i zwiększoną śmiertelnością. IPP może prowadzić także do wystąpienia innych niepożądanych zdarzeń, takich jak stłuszczenie wątroby oraz przyrost masy ciała.<sup>58</sup> Z powodu tych doniesień w praktyce klinicznej zalecanie IPP pacjentom z CLD powinno być rozważone ze szczególną ostrożnością

### **IPP a trzustka**

Nieliczne badania sugerują potencjalny związek stosowania leków blokujących wydzielanie kwasu żołądkowego z epizodem ostrego zapalenia trzustki (OZT).<sup>59</sup> Choć jest to rzadkie powikłanie, nadal zdarzają się przypadki pacjentów, wśród których OZT nie da się powiązać z inną przyczyną.<sup>60</sup> Natomiast powstaje coraz więcej prac naukowych oceniających wpływ stosowania IPP na modyfikację ryzyka raka trzustki. Obszerne ogólnokrajowe szwedzkie badanie zaobserwowało znacznie częstszą zapadalność na raka trzustki wśród pacjentów pozostających na długotrwałych terapiach za pomocą IPP w porównaniu do osób zażywających antagonistów receptora H2 (standaryzowany współczynnik zapadalności SIR = 2,22). To ryzyko było szczególnie podwyższone u osób poniżej 40 roku życia i z infekcją H.pylori w wywiadzie. Co więcej po 5 latach stosowania IPP nadal pozostawało zwiększone.<sup>61</sup> Zależność tą potwierdza również meta-analiza 11 badań opublikowanych na przestrzeni 20 ostatnich lat, która wykazała 63% wyższe ryzyko wystąpienia raka trzustki (RR 1,63, 95%CI: 1,19-2,22, p = 0,002) wśród pacjentów stosujących IPP, wskazując większe narażenie w przypadku stosowania rabeprazolu w porównaniu do lansoprazolu. Takiego związku nie potwierdzono podczas stosowania antagonistów H2-receptora.<sup>62</sup> Z kolei autorzy innej meta-analizy donoszą o 1,75-krotnie wyższym prawdopodobieństwem rozwoju raka trzustki.<sup>63</sup> Dodatkowo istnieją również dyskusje na temat zależności między regularnym zażywaniem IPP a rozwojem cukrzycy. W dużym badaniu typu case-control wykazano, że przewlekłe stosowanie tych leków jest związane ze znacznym prawdopodobieństwem rozwoju cukrzycy typu 2, tym większym, im dłuższy jest czas terapii. Stosowanie IPP dłużej niż 8 tygodni, lecz krócej niż 6 miesięcy

więzało się ze wzrostem ryzyka cukrzycy o 19 %, natomiast Ci, którzy zażywali leki z tej grupy dłużej niż 2 lata byli narażeni na wzrost ryzyka o 56 %.<sup>64</sup> Z kolei inne badanie nie potwierdziło statystycznie istotnego wzrostu ryzyka tej jednostki chorobowej w wyniku stosowania IPP.<sup>65</sup> Dlatego w celu weryfikacji dokładnych mechanizmów oddziaływania IPP na trzustkę, istnieje potrzeba przeprowadzenia większej ilości precyzyjnie zaplanowanych badań.

### **IPP a choroba sercowo-naczyniowa**

Pacjenci kardiologiczni, szczególnie Ci, pozostający na terapii lekami przeciwplatekowymi często w ramach profilaktyki krwawień otrzymują receptę na leki z grupy IPP. Niepokojący jest więc fakt, iż z roku na rok rośnie liczba zgłoszeń skutków ubocznych ze strony układu sercowo-naczyniowego, potencjalnie wynikających z przewlekłego zażywania IPP. Donoszono o powiązaniach tej grupy związków, między innymi z zawałem serca, zakrzepicą w stentach, udarem niedokrwiennym mózgu, zaburzeniach rytmu komorowego oraz zwiększonym ogólnym ryzykiem śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Powyższe działania niepożądane zdarzały się częściej w przypadku terapii długoterminowej i/lub za pomocą wysokich dawek.<sup>66</sup> W jednym przeglądzie systematycznym odkryto istotny wzrost zachorowalności na poważne choroby układu sercowo-naczyniowego z OR równym 1,54 oraz śmiertelności z OR wynoszącym 1,68.<sup>67</sup> Inna meta-analiza 22 badań również potwierdza podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACEs) podczas jednoczesnego stosowania IPP oraz pochodnej tienopirydyny. Związek ten dotyczy takich powikłań jak: udar niedokrwienny mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz złożone zdarzenie obejmujące udar/zawał serca/śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyjaśnienia tych zależności doszukuje się w konkurencyjnym hamowaniu przez IPP izoenzymu CYP2C19, niezbędnego do aktywacji proleków przeciwplatekowych do ich form aktywnych. Stąd wysuwa się wniosek, iż IPP mogą obniżać właściwości przeciwplatekowe pochodnych tienopirydyny, sprzyjając w ten sposób niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym.<sup>68</sup> Sugeruje się również bezpośrednie oddziaływanie IPP na śródbłonek naczyń, poprzez podwyższenie poziomu asymetrycznej dimetyloargininy, która z kolei powoduje obniżenie stężenia naczynio-protেকcyjnego tlenku azotu (NO). NO nie tylko zmniejsza aktywację płytek krwi i tym samym krzepliwość, ale również bierze udział w procesie angiogenezy oraz korzystnie wpływa na przepływ w naczyniach, poprzez obniżanie oporu naczyniowego. Dlatego spadek jego poziomu w wyniku spożywania IPP może przyczynić się do większego prawdopodobieństwa zapalenia i zakrzepicy.<sup>67</sup> Ten niekorzystny wpływ IPP na stan naczyń wykazało także duże badanie porównawcze, obejmujące 17 832 przypadków i 89 160 grupy kontrolnej, obserwując podwyższone ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego wśród stosujących osób IPP. Takiej zależności nie zaobserwowano w przypadku terapii H-2 blokerami.<sup>69</sup> Powyższym doniesieniem zaprzeczyła jedna z najnowszych meta-analiz 10 badań, opublikowanych w latach 2014-2020, wnioskując, że długotrwała terapia IPP nie była związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jedynie współrecepta IPP i klopidoogrelu wiązała się z większym prawdopodobieństwem MACEs ( $p < 0,001$ ), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p = 0,008$ ) i rewaskularyzacji naczyń docelowych ( $p < 0,001$ ). Jednak nie pozostawała ona istotna statystycznie dla ryzyka zawału mięśnia sercowego ( $p = 0,11$ ).<sup>70</sup> Należy również pamiętać o zaburzeniach elektrolitowych pod postacią między innymi hipomagnezмии, do których powstania przyczynia się długotrwałe zażywanie IPP. Obniżony poziom magnezu może wywołać wydłużony odstęp QT i następnie wystąpienie groźnego dla życia torsade de pointes.<sup>11</sup> Dostępne analizy badań dostarczają sprzeczne wnioski na temat wpływu leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Istnieje konieczność przeprowadzenia większej ilości bardziej precyzyjnie kontrolowanych badań, które dostarczyłyby wiarygodne dowody na potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego. Dlatego lekarze powinni rozważyć indywidualny dobór celowanej terapii wśród osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

### **IPP a demencja**

Ostatnie badania sugerują potencjalne powiązanie między lekami z grupy IPP a zwiększonym ryzykiem demencji wśród pacjentów, pozostających na długoterminowej terapii IPP. Systematyczny przegląd literatury dotyczący wpływu IPP na wystąpienie demencji lub/i ostrych zaburzeń poznawczych odnotował pozytywny związek rozwoju demencji wśród użytkowników IPP aż w 3 z 4 dopuszczonych badań, a większość badań potwierdzała również powiązanie między IPP a rozwojem ostrych zaburzeń poznawczych, takich jak poczucie dezorientacji czy delirium.<sup>71</sup> Część autorów wyjaśnia, iż zaburzenia neurologiczno-poznawcze, występujące w trakcie długoletniego zażywania IPP mogą wynikać między innymi z ich wpływu na obniżenie poziomu witaminy B12 czy magnezu, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego organizmu. Odkryto również, że mniej kwaśne lizosomy u pacjentów, pozostających na terapii za pomocą IPP mają upośledzone zdolności rozkładające białko amyloid-beta, z kolei którego nadmierne gromadzenie w tkance mózgowej leży u podstaw rozwoju choroby Alzheimera.<sup>11</sup> Obszerne badanie obserwacyjne, obejmujące aż 73 679 uczestników w wieku 75 lat lub starszych bez wcześniejszej demencji w wywiadzie odkryło istotnie wyższe

prawdopodobieństwo rozwoju otępienie wśród pacjentów przewlekle stosujących leki z grupy IPP w porównaniu do osób niestosujących tej terapii. Potwierdziło to wcześniejsze odkrycia, dotyczące zwiększenia przez IPP poziomu  $\beta$ -amyloidu w mózgach myszy.<sup>72</sup> Inne badanie, opublikowane w 2022 roku, przeprowadzone na mniejszej grupie pacjentów (17 225) również wykazało większe ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera, zarówno u obecnie zażywających IPP (zbiorcze OR=1,36), jak i stosujących powyższe leki w przeszłości (OR=1,11). Poza tym ryzyko to było tym wyższe im dłuższy był czas ekspozycji na IPP, odpowiednio OR=1,13 dla <30 dni stosowania, OR= 1,18 dla przedziału czasu 30-90dni oraz 1,26 dla >90 dni.<sup>73</sup> Z drugiej strony istnieje również wiele badań, które zaprzeczają powyższym doniesieniom. Co więcej, dostarczają dowodów, iż stosowanie IPP jest związane z mniejszym prawdopodobieństwem pogorszenia funkcji poznawczych, w tym rozwoju choroby Alzheimera.<sup>74 75</sup> Ostatecznie meta-analiza opublikowana w 2022 roku 9 badań kohortowych, obejmujących łącznie 3 302 778 osób, w tym 204 108 przypadków pacjentów z demencją nie dostarczyła bezdyskusyjnych dowodów potwierdzających istotnie większe ryzyko rozwoju otępienia w wyniku przewlekłego stosowania IPP. Jednocześnie jednak nie wykluczyła klinicznego wpływu długotrwałej terapii IPP na rozwój demencji. W celu deklaracji jednoznacznego, wiarygodnego wniosku należy przeprowadzić dalsze, dobrze zaprojektowane badania, analizujące to zagadnienie.<sup>76</sup>

### IPP a rak żołądka

Istnieje wiele niepokojących prac naukowych, sugerujących potencjalny związek między długotrwałym stosowaniem leków z grupy IPP a zwiększonym ryzykiem rozwoju zmian przednowotworowych i nowotworowych żołądka. Choć dokładny mechanizm, który leży u źródła rakotwórczych właściwości IPP nie został jeszcze poznany, naukowcy podają różne możliwości, które wyjaśniałyby powyższą zależność:

1. Przewlekle stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego u części pacjentów może skutkować wtórną hipergastrynemią. Gastryna z kolei wykazuje właściwości troficzne na komórki ECL. A więc długotrwała terapia IPP może wiązać się z częstszym występowaniem hiperplazji komórek ECL, co może sprzyjać rozwojowi guzów neuroendokrynnych i raków przewodu pokarmowego. Powyższe zależności potwierdza systematyczny przegląd 16 badań, który dostarcza dowodów na istotny wzrost poziomu gastryny oraz częstsze przypadki hiperplazji komórek ECL wśród pacjentów pozostających na długotrwałej terapii IPP (>3 lata). Nie potwierdza jednak związku z większym narażeniem na rozwój zmian przednowotworowych, guzów neuroendokrynnych ani raków żołądka.<sup>77</sup>
2. Hiperagastrynemia, aktywując szlak sygnałowy JAK-STAT, wpływa na wyższą ekspresję cyklooksygenazy – 2, co charakteryzuje wiele nowotworów, w tym rak żołądka.
3. Mniejsza kwaśność żołądka sprzyja przerostu bakterii innych niż *H.pylori*, co także w konsekwencji powoduje większe uwalnianie substancji pro-nowotworowych.<sup>20</sup>

Obszerne badania populacyjne, przeprowadzone w Szwecji na niemal wszystkich dorosłych, pozostających na leczeniu podtrzymującym za pomocą IPP > 180 dni odkryło, iż standardowy współczynnik zapadalności na raka żołądka był wśród tych pacjentów aż trzykrotnie zwiększony. Co więcej, ryzyko nowotworu było szczególnie wysokie wśród osób poniżej 40 lat. Natomiast chorzy z takimi samymi wskazaniami do stosowania związków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego, lecz stosujących antagonistów receptora H2 nie wykazywali zwiększonego ryzyka raka żołądka.<sup>78</sup> Jedna z meta-analiz, obejmująca 8 badań również potwierdziła istotnie podwyższone prawdopodobieństwo rozwoju raka żołądka dla terapii za pomocą IPP, trwającej przynajmniej 1 rok.<sup>79</sup> Z kolei badanie przeprowadzone na 66 przypadkach pacjentów z rakiem żołądka, gdzie 38 pozostawało na długotrwałej terapii IPP w porównaniu do 28 bez takiej terapii zaobserwowało, że guzy neuroendokrynne żołądka w pierwszej grupie chorych są mniej agresywne i wykazują bardziej pasywny przebieg w porównaniu do grupy kontrolnej.<sup>80</sup> Z drugiej strony jeden z nowszych przeglądów badań z meta-analizą, uwzględniając liczne czynniki zakłócające nie dostarczył statystycznie istotnych dowodów, które potwierdzałyby zależność między stosowaniem IPP a rakiem żołądka. Nie zaobserwowano również powiązań z wielkością dawki czy czasem trwania terapii.<sup>81</sup> Wyniki przeprowadzonych badań i meta-analiz dostarczają zbyt wiele sprzecznych danych, by wysunąć klarowne wnioski. Nie można jednak jednoznacznie wykluczyć występowania zależności pomiędzy długotrwałą terapią IPP a nowotworami żołądka. Dlatego w praktyce klinicznej przepisywanie recept na IPP powinno być prowadzone w sposób rozważny z uwzględnieniem indywidualnego profilu zysku i strat.

### Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, inhibitory pompy protonowej to jedne z najskuteczniejszych leków obniżających pH żołądka, które charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, gdy są stosowane w prawidłowy i rozważny sposób. Jednakże nie są one całkowicie pozbawione działań niepożądanych. Choć nie występują one często, mogą mieć poważne skutki zdrowotne. Istnieje wiele prac naukowych sugerujących potencjalny związek długoterminowego zażywania leków z grupy IPP ze wzrostem ryzyka rozwoju między innymi: różnych infekcji,

COVID-19, upośledzonego wchłaniania mikro- i makroelementów, chorób nerek, wątroby, trzustki, układu mięśniowo-kostnego, układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, chorób krwi, demencji, hipergastrynemii a nawet chorób nowotworowych. Jednak część z nich obarczone jest wieloma błędami, a dokładne analizy badań często dostarczają sprzeczne wyniki na temat powyższych zależności, co uniemożliwia wysnucie jednoznacznych wniosków. Nadal istnieje silna potrzeba przeprowadzenia większej ilości precyzyjnie zaplanowanych badań, omawiających powyższe powikłania, szczególnie w perspektywie długoterminowego zażywania omawianych leków. Jest to obecnie szczególnie istotne w związku z narastającym problemem nadużywania IPP przez nieświadome społeczeństwo na całym świecie. Z drugiej strony pacjenci, posiadający konkretne wskazania do długoterminowej terapii obniżającej kwasność żołądka, mogą odnieść kliniczną korzyść z ich stosowania, przewyższającą potencjalne ryzyko. Dlatego lekarze powinni starannie analizować indywidualny profil każdego pacjenta, dobierając minimalną, skuteczną dawkę leku oraz czas trwania terapii. Poza tym w celu uniknięcia bezmyślnego przepisywania recept należy przeprowadzać okresową weryfikację chorych pod kątem utrzymywania się wskazań. Warto również przestrzec pacjentów przed nieostrożnym zażywaniem IPP bez wyraźnych wskazań i kontroli lekarskiej, zwłaszcza osoby młodsze, które mogą być narażone na ich długoletnie stosowanie.

---

## REFERENCES

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 21;20(20):5203. doi: 10.3390/ijms20205203. PMID: 31640115; PMCID: PMC6829383.
- <sup>3</sup> Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021 Jan-Feb;76(1):13-21. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32718584.
- <sup>4</sup> Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Aug;123(2):114-121. doi: 10.1111/bcpt.13023. Epub 2018 May 24. PMID: 29658189.
- <sup>5</sup> Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis*. 2016 Aug;48(8):851-9. doi: 10.1016/j.dld.2016.05.018. Epub 2016 May 30. PMID: 27321544.
- <sup>6</sup> Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, Pellegatta G, Coppo C, Savarino E. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Med*. 2018 Oct;109(5):386-399. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1. Epub 2018 May 31. PMID: 29856192.
- <sup>7</sup> Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016 Aug;111(8):1085-6. doi: 10.1038/ajg.2016.166. Epub 2016 May 10. PMID: 27166129.
- <sup>8</sup> Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, Tauscher M, Gerlach R, Güntner F, Günter A, Meisinger C, Linseisen J, Amann U, Baumeister SE. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Apr;78(4):657-667. doi: 10.1007/s00228-021-03257-z. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34877614; PMCID: PMC8927002.
- <sup>9</sup> Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 Nov 19;10:2042098618809927. doi: 10.1177/2042098618809927. PMID: 31019676; PMCID: PMC6463334.
- <sup>10</sup> Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):1334-1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183361.
- <sup>11</sup> Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021 Jan 18;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759. PMID: 33614352; PMCID: PMC7887997.
- <sup>12</sup> Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Jan;22(1):15-22. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.046. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33321078.
- <sup>13</sup> Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016 Nov 9;14(1):179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z. PMID: 27825371; PMCID: PMC5101793.
- <sup>14</sup> Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, Pellegatta G, Coppo C, Savarino E. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Nov;11(11):1123-1134. doi: 10.1080/17512433.2018.1531703. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30295105.
- <sup>15</sup> Albarki H, Pun A, Paddle PM. What is the truth about proton pump inhibitors? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Dec;28(6):376-384. doi: 10.1097/MOO.000000000000663. PMID: 33109942.

- <sup>16</sup> Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ. Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Dec;1481(1):43-58. doi: 10.1111/nyas.14428. Epub 2020 Aug 6. Erratum in: *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Mar;1487(1):74. PMID: 32761834.
- <sup>17</sup> Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study; Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):565-9. doi: 10.1126/science.aad3369. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27126040; PMCID: PMC5240844.
- <sup>18</sup> Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Mar;51(5):505-526. doi: 10.1111/apt.15604. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990420.
- <sup>19</sup> Spechler SJ. Proton Pump Inhibitors: What the Internist Needs to Know. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):1-14. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.001. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30466666.
- <sup>20</sup> Castellana C, Pecere S, Furnari M, Telese A, Matteo MV, Haidry R, Eusebi LH. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Jun 29;131(6):541-549. doi: 10.20452/pamw.15997. Epub 2021 May 13. PMID: 33982542.
- <sup>21</sup> Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020 Apr;30(2):239-251. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.005. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32146944.
- <sup>22</sup> Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, Chiriac SA, Ciobica A, Boiculescu L. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Sep 21;23(35):6500-6515. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500. PMID: 29085200; PMCID: PMC5643276.
- <sup>23</sup> Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, Huang B, Xiong Y, Zhang JY, Xu YL. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2018 Jan;98(1):4-13. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.017. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28842261.
- <sup>24</sup> Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y, Yoo JJ, Kim J, Shin WG. Comparative risk of *Clostridium difficile* infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;35(8):1325-1330. doi: 10.1111/jgh.14983. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31970824.
- <sup>25</sup> Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018 Jul;52(7):613-622. doi: 10.1177/1060028018760569. Epub 2018 Feb 18. PMID: 29457492.
- <sup>26</sup> Weitsman S, Celly S, Leite G, Mathur R, Sedighi R, Barlow GM, Morales W, Sanchez M, Parodi G, Villanueva-Millan MJ, Rezaie A, Pimentel M. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Small Bowel and Stool Microbiomes. *Dig Dis Sci.* 2022 Jan;67(1):224-232. doi: 10.1007/s10620-021-06857-y. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33534012.
- <sup>27</sup> Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):27-36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770351.
- <sup>28</sup> Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016 Apr;48(4):353-9. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.009. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26795544.
- <sup>29</sup> Xun X, Yin Q, Fu Y, He X, Dong Z. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia: An Updated Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2022 May;56(5):524-532. doi: 10.1177/10600280211039240. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34425689.
- <sup>30</sup> Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, Melzer D, Ble A. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Jul;66(7):1332-1338. doi: 10.1111/jgs.15385. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29676433; PMCID: PMC6099478.
- <sup>31</sup> Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, Huang CW, Li YJ, Iqbal U. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care.* 2020 Jun 17;32(5):292-299. doi: 10.1093/intqhc/mzaa041. PMID: 32436582.
- <sup>32</sup> Almarino CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020 Oct;115(10):1707-1715. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798. PMID: 32852340; PMCID: PMC7473791.
- <sup>33</sup> Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, Yang JM, Jeong SJ, Moon SJ, Cho JY, Yoo IK, Yon DK. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort

---

study with propensity score matching. *Gut*. 2021 Jan;70(1):76-84. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322248. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732368.

<sup>34</sup> Fatima K, Almas T, Lakhani S, Jahangir A, Ahmed A, Siddiqui A, Rahim A, Qureshi SA, Arshad Z, Golani S, Musheer A. The Use of Proton Pump Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Feb 28;7(3):37. doi: 10.3390/tropicalmed7030037. PMID: 35324584; PMCID: PMC8950138.

<sup>35</sup> Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract*. 2017 Dec;30(6):639-642. doi: 10.1177/0897190016663092. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27520327.

<sup>36</sup> 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.

<sup>37</sup> Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahar K, Ali SH, Waheed ST, Syed AA. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Sep 26;82:104762. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104762. PMID: 36268318; PMCID: PMC9577826.

<sup>38</sup> Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. *Arq Gastroenterol*. 2022 Apr-Jun;59(2):219-225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40. PMID: 35830032.

<sup>39</sup> Lerman TT, Cohen E, Sochat T, Goldberg E, Goldberg I, Krause I. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. *Am J Med Sci*. 2022 Dec;364(6):746-751. doi: 10.1016/j.amjms.2022.07.006. Epub 2022 Jul 24. PMID: 35896125.

<sup>40</sup> Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17788. doi: 10.1097/MD.0000000000017788. PMID: 31689852; PMCID: PMC6946416.

<sup>41</sup> Kieboom BC, Kiefte-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):775-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.012. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26123862.

<sup>42</sup> Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022 Aug;235(4):e13846. doi: 10.1111/apha.13846. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35652564; PMCID: PMC9539870.

<sup>43</sup> Al Ali HS, Jabbar AS, Neamah NF, Ibrahim NK. Long-Term Use of Omeprazole: Effect on Haematological and Biochemical Parameters. *Acta Med Indones*. 2022 Oct;54(4):585-594. PMID: 36624706.

<sup>44</sup> Liu J, Li X, Fan L, Yang J, Wang J, Sun J, Wang Z. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci*. 2019 Feb 1;218:213-223. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.058. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30605646.

<sup>45</sup> 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

<sup>46</sup> da Maia TF, de Camargo BG, Pereira ME, de Oliveira CS, Guiloski IC. Increased Risk of Fractures and Use of Proton Pump Inhibitors in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 19;19(20):13501. doi: 10.3390/ijerph192013501. PMID: 36294082; PMCID: PMC9603342.

<sup>47</sup> Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, Imanishi M, Chuma M, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Fukushima K, Fujino H, Tsuchiya K, Ishizawa K, Tamaki T, Ikeda Y. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. 2020 Jan;318:86-91. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.10.016. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669099.

<sup>48</sup> Sharma N, Chau WY, Dobruskin L. Effect of long-term proton pump inhibitor therapy on hemoglobin and serum iron levels after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Oct;15(10):1682-1689. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.019. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31422079.

<sup>49</sup> Ali MD. Proton Pump Inhibitors' Use and Risk of Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2023;18(2):158-166. doi: 10.2174/2772432817666220307121220. PMID: 35255801.

<sup>50</sup> Boxer M. Iron deficiency anemia from iron malabsorption caused by proton pump inhibitors. *EJHaem*. 2020 Sep 1;1(2):548-551. doi: 10.1002/jha2.96. PMID: 35845020; PMCID: PMC9175665.



- <sup>51</sup> 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.
- <sup>52</sup> Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;32(7):1295-1302. doi: 10.1111/jgh.13737. PMID: 28092694.
- <sup>53</sup> 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.
- <sup>54</sup> Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020 Apr;75(4):497-507. Epub 2019 Oct 10. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012. PMID: 31606235
- <sup>55</sup> Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016. Feb;176(2):238-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193. PMID: 26752337
- <sup>56</sup> Wang J, Wu Y, Bi Q, Zheng X, Zhang J, Huang W. Adverse outcomes of proton pump inhibitors in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 May;14(3):385-398. doi: 10.1007/s12072-019-10010-3. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912308
- <sup>57</sup> Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jun;76(6):851-866. doi: 10.1007/s00228-020-02854-8. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32172363
- <sup>58</sup> Liu YB, Chen MK. The impact of proton pump inhibitors in liver diseases and the effects on the liver. *J Dig Dis*. 2022 Apr;23(4):196-208. doi: 10.1111/1751-2980.13093. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35357775
- <sup>59</sup> Uzdicki A, Awgul S, Śluczana-Głabowska S. Chosen reports on the risks and complications associated with proton pump inhibitor therapy. *Farmacja Współczesna* 2017; 10: 168-176, <https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2018/01/10.pdf>
- <sup>60</sup> Murtaza G, Khalid MF, Mungo NA. Recurrent Pantoprazole-Associated Pancreatitis. *Am J Ther*. 2018 Jul/Aug;25(4):e492-e493. doi: 10.1097/MJT.0000000000000567. PMID: 28282309
- <sup>61</sup> Brusselsaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol*. 2020 Apr;55(4):453-461. doi: 10.1007/s00535-019-01652-z. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811561
- <sup>62</sup> Poly TN, Islam MM, Walther BA, Lin MC, Li YJ. Proton Pump Inhibitors Use and the Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Eleven Epidemiological Studies, Comprising 1.5 Million Individuals. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 30;14(21):5357. doi: 10.3390/cancers14215357. PMID: 36358776
- <sup>63</sup> Alkhushaym N, Almutairi AR, Althagafi A, Fallatah SB, Oh M, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar;19(3):327-334. doi: 10.1080/14740338.2020.1715939. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31928106
- <sup>64</sup> Ciardullo S, Rea F, Savaré L, Morabito G, Perseghin G, Corrao G. Prolonged Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Type 2 Diabetes: Results From a Large Population-Based Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e2671-e2679. doi: 10.1210/clinem/dgac231. PMID: 35428888
- <sup>65</sup> Chen Y, Hu L, Sun C, Bao J, Liu J, Bhan C, Kim KY, Manem R, Thapa P, Ma S, Liu M, Cheng X, Cheng C, Zhou Q. Will Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Diabetes Mellitus? A Systemic Review and Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Jun;33(6):497-504. doi: 10.5152/tjg.2022.21480. PMID: 35786618
- <sup>66</sup> Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Katsiki N, Manolis AS. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries?. *Eur J Intern Med*. 2020 Feb;72:15-26. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.017. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31796246
- <sup>67</sup> Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. 2018 Apr;27(4):443-450. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.020. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29233498
- <sup>68</sup> Malhotra K, Katsanos AH, Bilal M, Ishfaq MF, Goyal N, Tsivgoulis G. Stroke. Cerebrovascular Outcomes With Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines A Systematic Review and Meta-Analysis. 2018 Feb;49(2):312-318. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019166. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29339434
- <sup>69</sup> Casula M, Scotti L, Galimberti F, Mozzanica F, Tragni E, Corrao G, Catapano AL. Use of proton pump inhibitors and risk of ischemic events in the general population. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:123-129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.035. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30212680
- <sup>70</sup> Jeridi D, Pellat A, Ginestet C, Assaf A, Hallit R, Corre F, Coriat R. The Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Health: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jul 15;11(14):4096. doi: 10.3390/jcm11144096. PMID: 35887860

- 
- <sup>71</sup> 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
- <sup>72</sup> Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Apr;73(4):410-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791.PMID: 26882076
- <sup>73</sup> Choi HG, Kim JH, Kim JH, Kim ES, Park HY, Min KW, Kwon MJ. Associations between proton pump inhibitors and Alzheimer's disease: a nested case-control study using a Korean nationwide health screening cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Jul 1;14(1):91. doi: 10.1186/s13195-022-01032-5.PMID: 35773740
- <sup>74</sup> Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Sep;65(9):1969-1974. doi: 10.1111/jgs.14956. Epub 2017 Jun 7.PMID: 28590010
- <sup>75</sup> Weiss A, Gingold-Belfer R, Boltin D, Beloosesky Y, Koren-Morag N, Meyerovitch J, Sharon E, Schmilovitz-Weiss H. Chronic omeprazole use in the elderly is associated with decreased risk of dementia and cognitive decline. *Dig Liver Dis.* 2022 May;54(5):622-628. doi: 10.1016/j.dld.2021.11.018. Epub 2021 Dec 20.PMID: 34949554
- <sup>76</sup> Ahn N, Nolde M, Krause E, Güntner F, Günter A, Tauscher M, Gerlach R, Meisinger C, Linseisen J, Baumeister SE, Rückert-Eheberg IM. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? A systematic review, meta-analysis and bias analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Feb;89(2):602-616. doi: 10.1111/bcp.15583. Epub 2022 Nov 23.PMID: 36331350
- <sup>77</sup> 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
- <sup>78</sup> 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
- <sup>79</sup> Lin, J.-L., Lin, J.-X., Zheng, C.-H., Xie, J.-W., Wang, J.-B., Lu, J., Chen, Q.-Y., Cao, L.-L., Lin, M., Li, P., & Huang, C.-M. (2020). Long-term proton pump inhibitor use and the incidence of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastric Surgery*, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.36159/jgs.v2i1.17>
- <sup>80</sup> Trinh VQ, Shi C, Ma C. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis. *Histopathology.* 2020 Dec;77(6):865-876. doi: 10.1111/his.14220. Epub 2020 Sep 20.PMID: 32702178
- <sup>81</sup> Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, Bonovas S. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Mar;57(6):653-665. doi: 10.1111/apt.17360. Epub 2022 Dec 31.PMID: 36585832