

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(4), 51-58
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

PROTON PUMP INHIBITORS: PROLONGED INTAKE AND ADVERSE EFFECTS

Anna Dominiczak^{*1}, Agata Janczak², Martyna Wołek¹, Katarzyna Mazurek¹, Maciej Bara³

¹ Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland.

² Central Clinical Hospital, University Clinical Centre of Warsaw Medical University, 02-097 Warsaw, Poland.

³ Infant Jesus Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: amdominiczak@gmail.com

Received: 05.06.2024 / Accepted: 09.07.2024 / Published: 06.11.2024

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used medicines in the management of the upper gastrointestinal (GI) tract diseases. The perception of PPIs as relatively safe contributes to their frequent overprescription and misuse. One of the main reasons for PPIs overprescription is unjustified prophylaxis of bleeding in the course of non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy. Prolonged PPIs intake is associated with several adverse effects due to intestinal dysbiosis, including increased risk of GI and respiratory infections, as well as small intestine bacterial overgrowth (SIBO). Other reported reactions include malabsorption of vitamins and micro- and macroelements, hypergastrinemia, neurological, cardiovascular and renal complications, and stomach cancer. The aim of this paper was to assess the scale of misuse and overuse of PPIs and to look closely on potential issues regarding prolonged PPIs' treatment. However, during the review of the available literature, many of the analyzed studies yielded conflicting results, indicating the need for further in-depth research to draw reliable conclusions.

KEYWORDS: proton pump inhibitor (PPI), misuse, prolonged intake, adverse effects.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Inhibitory pompy protonowej (IPP) są najczęściej stosowaną grupą leków w terapii schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego [1]. Używa się ich w leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka, zakażenia *Helicobacter pylori*, choroby refluksowej przełyku, zespołu Zollingera-Ellisona, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, wrzodu trawiennego wywołanego stresem oraz przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [2,3].

IPP zostały wprowadzone do leczenia w 1988 roku [4]. Obecnie są uważane za leki najskuteczniej zmniejszające wydzielanie kwasu solnego [5]. Działają poprzez selektywne i nieodwracalne hamowanie aktywności enzymu - adenozyntrofosfatazy (ATP-azy) zależnej od jonu potasowego i wodorowego w komórkach okładzinowych żołądka. Rolą ATP-azy jest pompowanie jonów wodoru do światła żołądka. Inhibitory pompy protonowej, blokując działanie ATP-azy, zmniejszają wydzielanie kwasu solnego i

zwiększają pH w żołądku powyżej 4, stwarzając korzystne środowisko do gojenia się uszkodzeń błony śluzowej żołądka [3,6].

Zarówno w Polsce, jak i w Europie czy Stanach Zjednoczonych dostępne są następujące inhibitory pompy protonowej: omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lanzoprazol, dekslanzoprazol i rabeprazol [7, 8]. Według danych z kalkulatora medycznego ClinCalc, omeprazol znalazł się na dziewiątym miejscu na liście najczęściej używanych leków w 2021 roku w Stanach Zjednoczonych - został przepisany 54 561 969 razy i 13 900 115 pacjentów przyjmowało ten lek [9].

IPP są prolekami, które wykazują działanie słabych zasad i ulegają aktywacji poprzez protonację jedynie w bardzo kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Aktywowane leki tworzą wiązania z resztami cysteinowymi ATP-azy, co powoduje nieodwracalne unieczynnienie pompy protonowej. Wytworzenie nowych pomp protonowych trwa 54 godziny, dlatego pomimo

krótkiego czasu półtrwania inhibitorów pompy protonowej efekt ich działania jest trwały. Optymalną aktywność można osiągnąć przyjmując IPP 30-60 minut przed posiłkiem. Przyjęcie leków na czczo poprawia absorpcję oraz zwiększa maksymalne stężenie leków w osoczu podczas trawienia - w momencie największej aktywności pomp protonowych. Wszystkie IPP mają ten sam mechanizm działania, lecz różnią się wartościami parametrów farmakokinetycznych przedstawionymi w Tabeli 1 [10].

Tabela 1. Farmakokinetyczne właściwości inhibitorów pompy protonowej [10].

Parametr	Dawka równoważna w mg	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Omeprazol	20	0,5-3,5	0,5-1
Pantoprazol	40	2-3	1-1,9
Esomeprazol	20	1-3,5	1,3-1,6
Lanzoprazol	30	1,7	1,6
Deksłanzoprazol	30	1-2	1-2
Rabeprazol	20	2-5	1-2

Skróty: T_{max}, czas od podania leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia; T_{1/2}, biologiczny okres półtrwania.

2. Niewłaściwe lub nadmierne stosowanie IPP

IPP są popularnymi lekami, dostępnymi zarówno bez recepty jak i na receptę. Reklamowane są jako bezpieczne leki łagodzące zgagę i dolegliwości wynikające z odbijania czy zarzucania treści żołądkowej. Z uwagi na łatwą dostępność oraz przekonanie o stosunkowo niewielkiej szkodliwości, IPP są jedną z grup leków szczególnie często stosowanych bez uzasadnionych wskazań medycznych. W badaniu obserwacyjnym mającym na celu ocenę zgodności wcześniej przepisanych IPP z wytycznymi u pacjentów przyjmowanych do szpitala, tylko w 29% przypadków terapia była w pełni uzasadniona. Na 65 osób, które przyjmowały IPP we wskazaniu zgodnym z rekomendacjami, 36 przyjmowało te leki w niepoprawnej dawce lub długość terapii była niezgodna z zaleceniami [11]. W pracy opisującej zasadność przepisanych IPP w trakcie hospitalizacji, aż 58% pacjentów wypisywanych ze szpitala miało zaleconą terapię IPP bez prawidłowych wskazań i u 58% z tych pacjentów leczenie było kontynuowane przez co najmniej miesiąc w opiece ambulatoryjnej [12]. Jednym z powodów nieopartych zaleceniami, skłaniającym lekarzy do włączenia terapii lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego, jest profilaktyka krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie terapii NLPZ-ami lub lekami przeciwplytkowymi. W badaniu zbierającym informacje dotyczące trendów w przepisywaniu i odstawianiu IPP opisano, że 54% osób rozpoczynających terapię robiło to w celach profilaktycznych lub z powodu już powstałych owrzodzeń żołądka i dwunastnicy w przebiegu terapii NLPZ-ami. 90% z tych pacjentów rozpoczynało terapię IPP razem z terapią NLPZ-ami i w 80% przypadków pacjenci nie posiadali czynników ryzyka, które uzasadniałyby przepisanie IPP [13]. W populacji pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. istotnym medycznym problemem jest

polipragmazja i jej następstwa, w postaci kumulacji działań niepożądanych czy interakcji lekowych. W badaniu, w którym zebrano dane z recept elektronicznych dotyczące leków stosowanych w chorobach przewlekłych u pacjentów w wieku >65 lat, 12% przypadków potencjalnych nadużyć stanowiła terapia IPP dłuższa niż 8 tygodni [14].

3. Mechanizmy interakcji lekowych IPP

3.1. Podwyższenie pH soku żołądkowego

Podwyższenie pH treści żołądkowej może modyfikować biodostępność leków, których rozpuszczalność jest zależna od odczynu środowiska. Przykładem jest ketokonazol, którego rozpuszczalność w pH >3 jest znikoma, oraz należący do tej samej grupy leków itrakonazol. W przypadku mykofenolanu mofetylu, w wyższym pH następuje spowolnienie hydrolizy oraz spadek dostępności produktu tej reakcji, a zarazem czynnego metabolitu tego leku - kwasu mykofenolowego [2,15].

3.2. Inhibicja glikoproteiny P

Glikoproteina P jest białkiem obecnym w wielu komórkach organizmu, między innymi w rąbku szczoteczkowym enterocytów, odpowiadającym za ograniczenie wchłaniania ksenobiotyków ze światła jelita. Wykazano, że omeprazol, pantoprazol i lanzoprazol hamują glikoproteinę P, zwiększając biodostępność digoksyny w tym mechanizmie [2,15].

3.3. Konkurencja o miejsce aktywne cytochromu P450

Metabolizm IPP poprzez cytochrom P450 zachodzi w dwóch miejscach - w jelicie cienkim (izoenzym CYP3A4) oraz w wątrobie (izoenzymy CYP3A4 oraz CYP2C19). Łączenie grup leków metabolizowanych przez CYP450 z IPP, z którymi konkurują o miejsce aktywne tego enzymu, może zwiększać lub zmniejszać ich biodostępność w zależności od stopnia powinowactwa. Inhibicja jelitowego CYP3A4 może zmniejszać efekt pierwszego przejścia w przypadku leków o mniejszym powinowactwie do CYP3A4 niż IPP, w efekcie zwiększając ich biodostępność. Do takich leków należą między innymi felodypina i simwastatyna. Lekami o większym powinowactwie są ketokonazol oraz klarytromycyna. Do istotnej klinicznie interakcji prowadzi połączenie IPP silnie inhibujących CYP2C19 (omeprazol, esomeprazol) z kłopidogrelem. Inhibicja CYP2C19 prowadzi do zahamowania przekształcania kłopidogrelu do jego aktywnych metabolitów, istotnie osłabiając jego działanie [2,15].

Inhibitory proteaz są grupą leków, które wchodzi w interakcje z IPP w złożonym mechanizmie. W zależności od konkretnej substancji czynnej, ich biodostępność i metabolizm mogą zostać zmodyfikowane zarówno przez zwiększone pH jak i modulację CYP450 przez IPP [2, 15].

4. Działania niepożądane inhibitorów pompy protonowej

Zgodnie z ustawą z dnia 6 września 2001 roku - Prawo Farmaceutyczne (roz. 1, art. 2, pkt 3) działaniem niepożądanym jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego występujące podczas stosowania dawek zalecanych [16].

Jeżeli w dalszej części artykułu nie wskazano konkretnego leku (z grupy IPP) powodującego działanie niepożądane, oznacza to, że zaprezentowane dane odnoszą się do całej grupy IPP.

4.1. Infekcje układu pokarmowego

Terapia IPP zmniejsza wydzielanie kwasu solnego powodując osłabienie jednej z nieswoistych barier odpornościowych układu pokarmowego. Jest to przyczyną zmian w składzie mikrobioty jelitowej [17] oraz zwiększenia ryzyka infekcji enterobakteriami, w tym *Clostridium difficile* (*C. difficile*). W dostępnej metaanalizie, pacjenci przyjmujący IPP mieli 1,7 razy większe ryzyko infekcji *C. difficile* niż osoby niepodlegające terapii tymi lekami (przedział ufności (CI) 95% 1,47-2,85). Ograniczeniem metaanalizy był brak wskazania konkretnego IPP powodującego infekcję [18]. Retrospektywne badanie kohortowe wykazało, że terapia IPP zwiększała 2,5 razy ryzyko także nawrotowych infekcji *C. difficile* (95% CI 1,6-5,44) [19]. Wśród bakterii powodujących infekcje w grupie pacjentów przyjmujących IPP zidentyfikowano także niedurowe szczepy *Salmonelli* (współczynnik ryzyka (RR) równy 4,2 (95% CI 2,2-7,9)) oraz *Campylobacter* (RR równe od 3,5 (95% CI 1,1-12,0) do 11,7 (95% CI 2,5-54,0)) [20].

4.2. Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO)

Zespół rozrostu bakteryjnego (SIBO) to jednostka chorobowa, w której stwierdzone jest ponad 10^3 jednostek bakterii tworzących kolonię na mililitr treści pobranej z bliższej części jelita cienkiego bądź dwunastnicy. Do podstawowych objawów SIBO należą: wzdęcia, przewlekłe biegunki, zaparcia i uczucie pełności w jamie brzusznej. Z uwagi na wspomniane zaburzenia mikrobioty jelitowej towarzyszące przewlekłej terapii IPP, wysunięto podejrzenie, że może istnieć związek między stosowaniem tych leków a występowaniem SIBO. Pierwsze badania dotyczące tego tematu (Neils et al., 1994 r. i Pereira et al., 1998 r.), w których podawano pacjentom dziennie 20 mg omeprazolu doustnie, wykazały sprzeczne rezultaty [21,22]. Przeprowadzona w 2018 r. metaanaliza 19 badań, obejmująca 7055 pacjentów, wykazała, że przewlekłe stosowanie IPP wiąże się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem wystąpienia SIBO (iloraz szans (OR) równy 1,71, 95% CI 1,20-2,43) [23]. Badanie z 2022 roku, przeprowadzone na grupie 59 pacjentów przyjmujących IPP i 118 nieprzyjmujących tych leków, nie wykazało związku między terapią IPP a zwiększonym ryzykiem SIBO (14/59, 24,1% vs 34/118, 28,8%; $p = 0,591$) [24].

4.3. Infekcje układu oddechowego

Przeprowadzone badania wskazały również na związek terapii IPP ze zwiększonym ryzykiem infekcji dolnych dróg oddechowych. W badaniach sprawdzono działanie omeprazolu, esomeprazolu i pantoprazolu [25,26]. W metaanalizie wykazano, że pacjenci stosujący IPP mają zwiększone ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) (OR = 1,49, 95% CI 1,16-1,92; I² 99,2%) [27]. Wśród potencjalnych przyczyn podwyższonego ryzyka PZP należy zwiększenie w żołądku populacji gram-dodatnich bakterii charakterystycznych dla środowiska jamy nosowo-gardłowej, w tym *Streptococcus pneumoniae*. Jest to spowodowane wzrostem pH soku żołądkowego. Osłabienie odporności nieswoistej układu pokarmowego i mikroaspiracje treści żołądkowej do dróg oddechowych

mogą powodować zwiększone ryzyko infekcji dróg oddechowych, jednakże nie ma badań potwierdzających tę hipotezę. W badaniu oceniającym etiologię PZP, pacjenci stosujący IPP mieli zwiększone ryzyko etiologii *S. pneumoniae* w porównaniu do pacjentów niestosujących tej terapii [26].

4.4. Hipersekrecja kwasu żołądkowego z odbicia

Odstawienie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do wzrostu wydzielania kwasu żołądkowego z odbicia. IPP, blokując sekrecję jonów H^+ , doprowadzają do wzrostu pH w żołądku i towarzyszącej hipergastrynemii. Wzrost stężenia gastryny powoduje ciągłą stymulację komórek enterochromatofinowych (ECL), które proliferują i lokalnie produkują nadmiar histaminy. Z powodu blokowania ATP-azy przez IPP, histamina nie powoduje wzrostu wydzielania kwasu w trakcie przyjmowania leków, lecz po zaprzestaniu stosowania IPP może dojść do efektu z odbicia. Pojawia się on po 2 tygodniach od odstawienia IPP i ustępuje po około 2-3 miesiącach. Im dłuższy czas leczenia, tym dłużej utrzymuje się hipersekrecja kwasu solnego z odbicia [20,28].

W 2009 roku przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo. Dobrowolnie zgłosiło się 120 zdrowych uczestników, którzy zostali podzieleni na 2 grupy - grupę kontrolną przyjmującą placebo przez 12 tygodni i grupę przyjmującą omeprazol w dawce 40 mg/dobę przez 8 tygodni, a później placebo przez 4 tygodnie. Pomiędzy 9 a 12 tygodniem badania, w grupie przyjmujących IPP aż 44% pacjentów zgłosiło objawy dyspeptyczne, podczas gdy w grupie placebo było to jedynie 15% pacjentów ($p < 0,001$) [29].

U pacjentów z chorobą refluksową nie znaleziono dowodów na występowanie objawowego efektu z odbicia, a dotychczasowe badania były obciążone nieadekwatnym czasem kontroli, leczenia oraz nieprawidłową metodologią [30].

4.5. Powikłania neurologiczne

Podłożem choroby Alzheimera jest nagromadzenie białka beta-amyloidu włóknikowego i jego odkładanie się w formie złogów lub blaszek w synapsach nerwowych, co prowadzi do dysfunkcji i utrudnienia powstawania nowych synaps. Mikroglej pełni funkcję fagocytarną, wchłania i trawi amyloid włóknikowy za pomocą lizosomów, które u pacjentów chorych na chorobę Alzheimera mają wyższe pH i przez to mniejszą zdolność do rozkładania amyloidu. W mikrogleju znajdują się pompy protonowe (H-ATP-azy), które poprzez swoje działanie zakwaszają lizosomy. Inhibitory pompy protonowej, szczególnie używane przewlekłe, mogą hamować ATP-azy lizosomów, ponadto w badaniach na zwierzętach wykazano penetrację IPP przez barierę krew-mózg. Te wnioski zawarte w badaniu Fallahzadeh et al. doprowadziły do postawienia hipotezy, że IPP mogą zwiększać pH w lizosomach i utrudniać degradację amyloidu, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera u osób przewlekłe stosujących te leki [31].

W metaanalizie przeprowadzonej w 2018 roku opisano 6 badań klinicznych dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera przy przewlekłym

leczeniu IPP. Autorzy wskazali wątpliwości dotyczące metodologii oraz niejednoznacznych wyników we wszystkich tych badaniach [20].

W 2021 roku powstało badanie wykorzystujące informacje z bazy danych amerykańskiej Agencji Żywności i Leków obejmujące lata 2004-2020. Przeprowadzono analizę wyselekcjonowanych 2396 przypadków i nie wykryto zależności pomiędzy stosowaniem IPP a występowaniem otępienia, nawet przy długotrwałym stosowaniu tych leków (tak zwany współczynnik proporcjonalnego zgłaszania; *proportional reporting ratio* - PRR = 0,98, 95% CI 0,94-1,02). Do przetworzenia danych wykorzystano narzędzia statystyczne z teorii wykrywania sygnałów (*detection theory*), która pozwala odróżnić zdarzenia losowe od zdarzeń powiązanych przy dużych zbiorach danych [32].

Kolejnym badaniem, które nie potwierdziło związku pomiędzy przyjmowaniem IPP a występowaniem demencji, jest przeprowadzona w 2023 roku analiza z uniwersytetu w Massachusetts. Badanie dotyczyło 1290 Portorykańców w wieku 45-75 lat, zamieszkałych na terenie Stanów Zjednoczonych. Do zbadania związku między stosowaniem IPP a funkcjami poznawczymi, wykonawczymi i pamięcią zastosowano modele regresji liniowej skorygowanej współzmiennymi w ciągu około 12 lat obserwacji. Uwzględniono czynniki takie jak: przyjmowanie innych leków, wiek, płeć, palenie papierosów, alkohol, wywiad medyczny, biomarkery i inne. Nie zaobserwowano związku pomiędzy długoterminowym przyjmowaniem IPP a funkcjami poznawczymi ($\beta = 0,021$, $p = 0,75$), wykonawczymi ($\beta = 0,054$, $p = 0,72$) i pamięcią ($\beta = 0,098$, $p = 0,53$). Ograniczenia badania wynikały z młodego wieku populacji badanej (średnia wieku 56 lat), braku możliwości kontroli, obecności czynników ryzyka takich jak: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie i niski poziom wykształcenia [33].

Przeciwnie wnioski zaprezentowali badacze z uniwersytetu w Monachium w 2023 roku. Metodologia badania była oparta o koncepcję badania celowanego, wykorzystując dane dotyczące 7 696 127 osób w wieku 40 lat lub starszych bez wcześniejszej demencji i łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *Mild Cognitive Impairment*, MCI). Definicja demencji obejmowała lub wykluczała MCI, aby porównać, jak wyniki zmieniają się w zależności od różnych definicji. Mediana czasu obserwacji wynosiła około 5 lat. Porównując rozpoczęcie stosowania IPP z nierozpoczęciem stosowania, współczynnik ryzyka (HR) dla demencji wynosił 1,04 (95% CI 1,03-1,05). HR dla zmiennego w czasie stosowania IPP w porównaniu z niestosowaniem wynosił 1,85 (1,80-1,90). Po uwzględnieniu MCI w wynikach, liczba wyników wzrosła do 121 922 u osób stosujących IPP i 86 954 u osób nie stosujących IPP, a HR pozostały podobne, wynosząc odpowiednio 1,04 (1,03-1,05) i 1,82 (1,77-1,86). W tym badaniu najczęściej stosowanym IPP był pantoprazol, badano również stosowanie omeprazolu, lanzoprazolu i ezomeprazolu. Chociaż szacowane HR dla efektu zmiennego w czasie stosowania każdego IPP wykazywały różne zakresy, wszystkie leki były związane ze zwiększonym ryzykiem demencji. Łącznie u 105 220 (3,6%) osób przyjmujących IPP i 74 697 (2,6%) osób nieprzyjmujących stosowania IPP zdiagnozowano demencję. Rozpoczęcie stosowania IPP wiązało się z ryzykiem wystąpienia demencji HR = 1,04 (95% CI 1,03-1,05) [34].

4.6. Niedobory witamin, makro- i mikrośladników

Przewlekłe stosowanie IPP powoduje hipochlorhydrię, co może przyczyniać się do nieprawidłowego wchłaniania witamin i minerałów takich jak: witamina B12, magnez, wapń, żelazo, prowadząc do ich niedoborów w organizmie [35].

4.6.1. Witamina B12

Wchłanianie witaminy B12 (kobalaminy) odbywa się w końcowym odcinku jelita krętego, w obecności czynnika wewnętrznego (IF), wytwarzanego przez komórki okładzinowe żołądka. Głównym źródłem witaminy B12 są ryby, mięso, produkty mleczne i suplementy. Przewlekłe stosowanie IPP powoduje zwiększenie pH soku żołądkowego, co prowadzi do zaburzenia aktywacji pepsynogenu, a w konsekwencji zmniejszenia trawienia i wchłaniania białek oraz możliwego niedoboru witaminy B12 [4,36]. Witamina B12 uczestniczy w procesach wytwarzania erytrocytów i kwasów nukleinowych, wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego. Jej niedobór prowadzi do wystąpienia niedokrwistości megaloblastycznej oraz pojawienia się objawów ze strony układu nerwowego (parestezje rąk i stóp, zaburzenia czucia wibracji, czucia głębokiego, funkcji poznawczych) i pokarmowego (utrata smaku, pieczenie języka) [35,36].

W artykule przeglądowym z 2022 roku opisano siedem badań klinicznych przeprowadzonych w latach 2001-2021. Uwzględniono pięć prospektywnych badań kohortowych, badanie przekrojowe i badanie kliniczno-kontrolne. Monitorowano zależność między przyjmowaniem IPP a poziomem witaminy B12. W sześciu z siedmiu badań wykazano obniżenie stężenia witaminy B12 u pacjentów przyjmujących długotrwanie IPP w porównaniu do osób niestosujących tych leków. Autorzy pracy zgłaszali zastrzeżenia co do metodologii przeprowadzonych badań [37].

Natomiast przekrojowe badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w 2020 roku, obejmujące 66 pacjentów - w tym 30 przyjmujących pantoprazol przez ponad 12 miesięcy - nie ujawniło prawdopodobnego wpływu przewlekłego stosowania IPP na obniżony poziom witaminy B12 [38].

4.6.2. Magnez

Hipomagnezemia spowodowana przewlekłym stosowaniem IPP została po raz pierwszy opisana w 2006 roku. Od tego czasu pojawiły się badania, które wskazują na możliwy związek przyjmowania IPP z obniżonym poziomem magnezu w organizmie [39]. U pacjentów z hipomagnezemią stwierdza się obniżone stężenie jonów Mg^{2+} w moczu, co przyczynia się do wysunięcia hipotezy, że wchłanianie jelitowe magnezu jest nieprawidłowe. Dokładny mechanizm wystąpienia niedoboru nie jest znany. Możliwą rolę przypisuje się białkom z rodziny TRPM, konkretnie TRPM 6 i 7, które uczestniczą w procesie wchłaniania magnezu w jelicie. Podwyższone pH zmniejsza aktywność tych białek [35,39]. Innym potencjalnym mechanizmem jest zaburzenie wchłaniania magnezu w okrężnicy bezpośrednio spowodowane podwyższonym pH lub zmiany w mikrobiomie jelitowym.

Objawy niedoboru to skurcze mięśni, arytmie i zmęczenie. Obecnie jedynym skutecznym leczeniem hipomagnezemu jest odstawianie IPP [39].

4.6.3. Wapń

Badanie przeprowadzone przez Yang et al. wykazało, że osoby stosujące IPP miały 1,5-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia złamań biodra w porównaniu z grupą kontrolną [35].

Zwiększona częstość złamań może być związana z wpływem IPP na metabolizm wapnia. Wchłanianie wapnia jest znacznie zmniejszone w środowisku hipochlorhydrii, co powoduje hipokalcemię i pobudza resorpcję wapnia z kości. W przeglądzie literatury zawarto 11 badań, które opisywały wpływ przewlekłego stosowania IPP na zmniejszenie poziomu wapnia w organizmie, prowadzące do zwiększonego ryzyka złamań. Badania obserwacyjne wykazały związek przewlekłego stosowania IPP ze zwiększonym ryzykiem złamań kości. Jednak brak zmian stężenia wapnia i parathormonu (PTH) w surowicy, a także utrzymanie prawidłowych poziomów markerów obrotu kostnego w kontrolowanych badaniach u zdrowych dorosłych mężczyzn i zdrowych kobiet po menopauzie sugerują, że związek ten nie jest prawdopodobnie związany ze zmianami w metabolizmie kości. Ryzyko złamań było istotnie zwiększone jedynie w grupie wiekowej 60-79 lat z wcześniejszymi czynnikami ryzyka złamań [40].

4.6.4. Żelazo

Większość żelaza przyjmowanego w pożywieniu występuje w formie trójwartościowej (Fe^{3+}). Redukcja do formy dwuwartościowej odbywa się przy udziale soku żołądkowego, a następnie żelazo jest wchłaniane w dwunastnicy. Stosowanie IPP może przyczynić się do niedoboru żelaza w organizmie, a w następstwie prowadzić do anemii [34]. Opisane są przypadki, w których długoletnie stosowanie omeprazolu prawdopodobnie spowodowało anemię z niedoboru żelaza [41,42].

4.7. Ryzyko sercowo-naczyniowe

Długotrwałe stosowanie IPP może być związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym ostrym zespołem wieńcowym, zakrzepicą w stencie naczyniowym, udarem niedokrwiennym i zaburzeniami rytmu serca [35]. Istnieje kilka możliwych mechanizmów prowadzących do wzrostu ryzyka sercowo - naczyniowego u pacjentów przyjmujących przewlekle IPP. Leki te mogą przyczyniać się do rozwoju hipomagnezemu, która powoduje zaburzenia rytmu serca. IPP wpływają na aktywność enzymu uczestniczącego w syntezie tlenku azotu (NO), który hamuje agregację płytek krwi, a jego obniżone stężenie może prowadzić do zwiększonego ryzyka choroby wieńcowej. Dodatkowo IPP mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwplatekcyjnymi m.in. z kłopidogrelem, co może obniżyć skuteczność leczenia [43].

Przeprowadzony przegląd systematyczny opisuje 37 badań, z których pięć bezpośrednio porównuje wpływ stosowania IPP na śmiertelność i/lub zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych. U pacjentów przyjmujących IPP śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (OR 1,68 [95% CI 1,53-1,84], $p < 0,001$) i częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR 1,54 [95% CI 1,11-2,13], $p = 0,01$) były znacznie wyższe [44].

Przeciwnie wnioski wykazała metaanaliza, w której opisano 4 badania randomizowane. Nie znaleziono istotnego związku między stosowaniem IPP a zwiększonym ryzykiem zgonu [45].

4.8. Uszkodzenie nerek

Wśród osób przewlekle stosujących IPP zaobserwowano zwiększoną częstość występowania przewlekłej choroby nerek (CKD), schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek (AIN) [20,46].

Pośród powyższych powikłań najczęstszym jest ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (AIN). W badaniu przeprowadzonym przez Antoniou et al. na grupie 290 592 pacjentów wykazano, że stosowanie IPP trzykrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia AIN (95% CI 1,47-6,14). Proces rozpoczyna się uszkodzeniem kanalików nerkowych, w wyniku którego następuje jednojądrzasty naciek zapalny z przewagą komórek T. Gdy naciek ulegnie rozprzestrzenieniu, może dojść do bliznowacenia kory i następczego pogorszenia funkcji nerek. Istotnym jest fakt, że w wyniku opornego na leczenie sterydami AIN może rozwinąć się CKD [46].

Z opublikowanego w 2019 roku retrospektywnego badania kohortowego na grupie 93 335 pacjentów wynika, że AKI występowało częściej u osób przyjmujących IPP niż u osób nieprzyjmujących, odpowiednio 36,4 i 3,54 na 1000 osobolat ($p < 0,0001$), skorygowany iloraz szans (aOR) wynosił 4,35 (95% CI, 3,14-6,04, $p < 0,0001$). Częstość występowania CKD u osób przyjmujących IPP w stosunku do osób nieprzyjmujących (84 600 pacjentów) wynosiła odpowiednio 34,3 i 8,75 na 1000 osobolat ($p < 0,0001$), aOR wynosił 1,20 (95% CI 1,12-1,28, $p < 0,0001$) [47].

Kolejnym mechanizmem, w jaki sposób IPP może przyczynić się do uszkodzenia nerek, jest hipomagnezemia. Badania wykazały, że poziom magnezu w surowicy $\leq 0,7$ mmol/l, wynikający ze stosowania IPP, wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia CKD i ESRD. Hipomagnezemia może powodować pogorszenie czynności nerek w wyniku oddziaływania na śródbłonek naczyń - hamowania proliferacji, promowania ekspresji biomarkerów stanu zapalnego oraz działania prozakrzepowego [48].

Potencjalnym czynnikiem wpływającym na nefrotoksyczne działanie IPP jest wzrost poziomu siarczanu indoksyłu (IS) w surowicy, który zaobserwowano u gryzoni po trzytygodniowym podawaniu omeprazolu, lanzoprazolu, i pantoprazolu. Zwiększona ilość wątrobowego izoenzymu CYP2E1, który stymuluje produkcję IS, jest prawdopodobnie odpowiedzialna za ten wpływ [46]. IS powstaje jako produkt końcowy przemiany tryptofanu. Bakterie mikrobioty jelitowej, *Escherichia coli*, wytwarzają enzym - tryptofanazę odpowiedzialną za przemianę tryptofanu do indolu. W wątrobie, pod wpływem izoenzymu CYP2E1, indol ulega biotransformacji tworząc 3-hydroksyindol (indoksył), a następnie w wyniku sulfonowania powstaje IS, który jako znana toksyna mocznicowa odpowiada za progresję martwicy kłębuszków nerkowych [49,50].

4.9. Zmiany błony śluzowej żołądka i ryzyko nowotworzenia

Ostatnio przeprowadzone badania podkreślają możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka nowotworów przewodu pokarmowego, zwłaszcza raka żołądka, związanego z przewlekłym przyjmowaniem IPP. Istnieje kilka teorii dotyczących potencjalnego mechanizmu rakotwórczego działania IPP. Najczęściej jest ono związane ze zwiększonym wydzielaniem gastryny przez komórki G, która działa proliferacyjnie na komórki ECL [20,51]. Hipergastrynemia może przyczynić się do rozwoju również innych nowotworów przewodu pokarmowego [52]. Kolejna teoria wiąże się ze zwiększoną kolonizacją żołądka przez bakterie produkujące nitrozaminy i aldehyd octowy, które są silnymi czynnikami rakotwórczymi [51].

Długotrwałe przyjmowanie IPP może prowadzić do wystąpienia następujących zmian histopatologicznych - wysunięcie komórek okładzinowych do światła gruczołu (PCP), torbielowate poszerzenie gruczołów dna żołądka oraz endoskopowych - polipy gruczołów dna żołądka, polipy hiperplastyczne, liczne białe i płasko uniesione zmiany, cechy brukowania, czarna pigmentacja [53].

Praca przeglądowa siedmiu randomizowanych badań kontrolnych nie wykazała zmian nowotworowych u żadnego z 1789 uczestników stosujących IPP dłużej niż 6 miesięcy. Ukazała jednak zwiększoną częstość występowania hiperplazji komórek ECL. Należy zwrócić uwagę na wysokie ryzyko błędu systematycznego w opisanych badaniach [51].

Natomiast metaanaliza 25 badań kohortowych (łącznie 10 309 227 uczestników badań) przedstawiła zwiększone ryzyko raka żołądka (autorzy badania podali OR, RR i HR łącznie - OR/RR/HR=2,88; 95% CI 2,29-3,61; n=11), a także innych nowotworów przewodu pokarmowego - przetyku (OR/RR/HR=2,44; 95% CI 1,61-3,70; n=2), trzustki (OR/RR/HR=1,80; 95% CI 1,34-2,42; n=3), wątroby (OR/RR/HR=1,55; 95% CI 1,17-2,06; n=3). Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy przyjmowaniem IPP a nowotworem jelita grubego (OR/RR/HR=1,15; 95% CI 0,85-1,54; n=4) [52].

5. Podsumowanie

Inhibitory pompy protonowej są łatwo dostępnymi, tanimi i często przepisywanymi lekami. W ostatnich latach wyraźnie zwiększyło się ich stosowanie u pacjentów, także w sytuacjach nieopartych medycznymi zaleceniami. IPP są uważane za leki bezpieczne, które rzadko wywołują działania niepożądane, lecz stosowane przewlekłe mogą wpływać na zwiększoną częstość ich występowania. Do najlepiej przebadanych i udowodnionych negatywnych konsekwencji przewlekłego stosowania IPP należą: hipersekrecja kwasu solnego z odbicia, zwiększona częstość występowania zakażeń układu oddechowego i pokarmowego, SIBO oraz uszkodzenie nerek. Zmiany błony śluzowej żołądka, możliwy wpływ na nowotworzenie, niedobór witaminy B12, jonów magnezu, wapnia i żelaza, wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego oraz powikłania neurologiczne są czynnikami, które również mogą wynikać z przewlekłego stosowania IPP i wymagają dalszych badań w tym zakresie. U każdego pacjenta należy indywidualnie rozważyć wskazania do stosowania IPP, ocenić czas terapii oraz postępować zgodnie z zasadą - leki te należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas.

Wkład autorów: Plan badań, A.D and A.J.; metodologia, A.D. and A.J.; walidacja, M.B., K.M. and M.W.; przeprowadzenie badań, M.B., A.D., A.J., K.M. and M.W.; zasoby, M.B, A.D., A.J., K.M. and M.W.; selekcja danych, M.B., A.D., A.J., K.M. and M.W.; przygotowanie pierwotnej wersji tekstu, M.B., K.M. and M.W.; krytyczna analiza i edycja tekstu, A.D., A.J.; nadzór, A.D., A.J. Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia:

1. Ward, R.M.; Kearns, G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr. Drugs.* **2013**, *15*(2), 119-131. doi: 10.1007/s40272-013-0012-x
2. Wedemeyer, R.S.; Blume, H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* **2014**, *37*(4), 201-11. doi: 10.1007/s40264-014-0144-0
3. Stedman, C.A.; Barclay, M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2000**, *14*(8), 963-78. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00788.x
4. Crafa, P.; Franceschi, M.; Rodriguez-Castro, K.I.; Franzoni, L.; Russo, M.; Brandimarte, G.; Tursi, A.; Rugge, M.; Di Mario, F. PPIs and gastric cancer: any causal relationship? *Acta Biomed.* **2023**, *94*(3), Art. No: e2023096. doi: 10.23750/abm.v94i3.14105
5. Kazberuk, M.; Brzóska, S.; Hryszko, T.; Naumnik, B. Nadużywanie inhibitorów pompy protonowej i jego konsekwencje. *Postepy Hig. Med Dosw.* **2016**, *70*(null), 1112-1116. doi: 10.5604/17322693.1222106
6. Chudek, J. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej w profilaktyce choroby wrzodowej u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Gastroenterologia Kliniczna* **2012**, *4*(1), 33-39.
7. Ahmed, A.; Clarke, J.O.; Proton Pump Inhibitors (PPI). [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2024** Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
8. Shanika, L.G.T.; Reynolds, A.; Pattison, S.; Braund, R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2023**, *79*(9), 1159-1172. doi: 10.1007/s00228-023-03534-z
9. ClinCalc.com. Available online: <https://clincalc.com/About.aspx> (accessed on 30 June 2024).
10. El Rouby, N.; Lima, J.J.; Johnson, J.A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2018**, *14*(4), 447-460. doi: 10.1080/17425255.2018.1461835
11. Gendre, P.; Mocquard, J.; Huon, J.F. Appropriateness of proton pump inhibitors

- prescription in patient admitted to hospital: An observational study. *Ann. Pharm. Fr.* **2023**, *81(4)*, 596-603. doi: 10.1016/j.pharma.2022.11.003
12. Ahrens, D.; Behrens, G.; Himmel, W.; Kochen, M.M.; Chenot, J.F. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int. J. Clin. Pract.* **2012**, *66(8)*, 767-773. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02973.x
 13. Gendre, P.; Mocquard, J.; Artarit, P.; Chaslerie, A.; Caillet, P.; Huon, J.F. (De)Prescribing of proton pump inhibitors: what has changed in recent years? an observational regional study from the French health insurance database. *BMC Prim. Care.* **2022**, *23(1)*, Art. No: 341. doi: 10.1186/s12875-022-01941-2
 14. Buda, V.; Prelipcean, A.; Cristescu, C.; Roja, A.; Dalleur, O.; Andor, M.; Danciu, C.; Ledeti, A.; Dehelean, C.A.; Cretu, O. Prescription Habits Related to Chronic Pathologies of Elderly People in Primary Care in the Western Part of Romania: Current Practices, International Recommendations, and Future Perspectives Regarding the Overuse and Misuse of Medicines. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **2021**, *18(13)*, Art. No: 7043. doi: 10.3390/ijerph18137043
 15. Blume, H.; Donath, F.; Warnke, A.; Schug, B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* **2006**, *29(9)*, 769-84. doi: 10.2165/00002018-200629090-00002
 16. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. *Dz.U.* 2001 nr 126 poz. 1381. Available online: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20011261381> (accessed on 07 October 2024)
 17. Zhang, J.; Zhang, C.; Zhang, Q.; Yu, L.; Chen, W.; Xue, Y.; Zhai, Q. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota. *BMC Microbiol.* **2023**, *23(1)*, 171. doi: 10.1186/s12866-023-02895-w
 18. Kwok, C.S.; Arthur, A.K.; Anibueze, C.I.; Singh, S.; Cavallazzi, R.; Loke, Y.K.; Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, *107(7)*, 1011-9. doi: 10.1038/ajg.2012.108
 19. McDonald, E.G.; Milligan, J.; Frenette, C.; Lee, T.C. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern. Med.* **2015**, *175(5)*, 784-791. doi:10.1001/jamainternmed.2015.42
 20. Haastrup, P.F.; Thompson, W.; Søndergaard, J.; Jarbøl, D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *123(2)*, 114-121. doi: 10.1111/bcpt.13023
 21. Nelis, G.F.; Engelage, A.H.; Samson, G. Does long-term inhibition of gastric acid secretion with omeprazole lead to small intestinal bacterial overgrowth? *Neth. J. Med.* **1994**, *45*, 93-100.
 22. Pereira, S.P.; Gainsborough, N.; Dowling, R.H. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1998**, *12*, 99-104. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00275.x
 23. 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**, *53(1)*, 27-36. doi: 10.1007/s00535-017-1371-9
 24. Weitsman, S.; Celly, S.; Leite, G.; Mathur, R.; Sedighi, R.; Barlow, G.M. Effects of proton pump inhibitors on the small bowel and stool microbiomes. *Dig. Dis. Sci.* **2022**, *67*, 224-232. doi: 10.1007/s10620-021-06857-y.
 25. Othman, F.; Crooks, C.J.; Card, T.R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* **2016**, *355*, i5813. doi: 10.1136/bmj.i5813
 26. de Jager, C.P.; Wever, P.C.; Gemen, E.F.; van Oijen, M.G.; van Gageldonk-Lafeber, A.B.; Siersema, P.D.; Kusters, G.C.; Laheij, R.J. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2012**, *36(10)*, 941-949. doi: 10.1111/apt.12069
 27. Lambert, A.A.; Lam, J.O.; Paik, J.J.; Ugarte-Gil, C.; Drummond, M.B.; Crowell, T.A. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* **2015**, *10(6)*, Art. No: e0128004. doi: 10.1371/journal.pone.0128004
 28. Waldum, H.L.; Qvigstad, G.; Fossmark, R.; Kleveland, P.M.; Sandvik, A.K. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand. J. Gastroenterol.* **2010**, *45(4)*, 389-394. doi: 10.3109/00365520903477348
 29. Reimer, C.; Søndergaard, B.; Hilsted, L.; Bytzer, P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* **2009**, *137(1)*, 80-87.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.058
 30. Lørdrup, A.B.; Reimer, C.; Bytzer, P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* **2013**, *48(5)*, 515-522. doi: 10.3109/00365521.2012.746395
 31. Fallahzadeh, M.K.; Borhani Haghghi, A.; Namazi, M.R. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J. Clin. Pharm. Ther.* **2010**, *35(2)*, 125-126. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01100.x
 32. Wu, B.; Hu, Q.; Tian, F.; Wu, F.; Li, Y.; Xu, T. A pharmacovigilance study of association between proton pump inhibitor and dementia event based on FDA adverse event reporting system data. *Sci. Rep.* **2021**, *11(1)*, 10709. doi: 10.1038/s41598-021-90108-7
 33. Dinesh, D.; Lee, J.S.; Scott, T.M.; Tucker, K.L.; Palacios N. Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in the Boston Puerto Rican Health Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2023**, *78(8)*, 1461-1470. doi: 10.1093/gerona/glac231
 34. Ahn, N.; Wawro, N.; Baumeister, S.E.; Nolde, M.; Gerlach, R.; Tauscher, M.; Günter, A.; Güntner, F.;

- Rückert-Eheberg, I.M.; Meisinger, C.; Linseisen, J. Time-Varying Use of Proton Pump Inhibitors and Cognitive Impairment and Dementia: A Real-World Analysis from Germany *Drugs Aging*. **2023**, *40*(7), 653-663. doi: 10.1007/s40266-023-01031-7
35. Castellana, C.; Pecere, S.; Furnari, M.; Telese, A.; Matteo, M.V.; Haidry, R.; Eusebi, L.H. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*(6), 541-549. doi: 10.20452/pamw.15997
36. Langan, R.C.; Goodbred, A.J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am. Fam. Physician* **2017**, *96*(6), 384-389.
37. Swarnakari, K.M.; Bai, M.; Manoharan, M.P.; Raja, R.; Jamil, A.; Csendes, D.; Gutlapalli, S.D.; Prakash, K.; Desai, D.M.; Desai, A.; Khan, S. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review (2022). *Cureus*. **2022**, *14*(11), Art. No: e31672. doi: 10.7759/cureus.31672
38. Losurdo, G.; Caccavo, N.L.B.; Indellicati, G.; Celiberto, F.; Ierardi, E.; Barone, M.; Di Leo, A. Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*(8), Art. No: 2910. doi: 10.3390/jcm12082910
39. Gommers, L.M.M.; Hoenderop, J.G.J.; de Baaij, J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol. (Oxf)*. **2022**, *235*(4), Art. No: e13846. doi: 10.1111/apha.13846
40. Paudel, Y.; Najam, B.; Desai, H.N.; Illango, J.; Seffah, K.D.; Kumar, M.; Naveen, N.; Pachchipulusu, V.K.; Penumetcha, S.S. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture in Adults: A Review of Literature. *Cureus* **2023**, *15*(12), Art. No: e49872. doi: 10.7759/cureus.49872
41. Dado, D.N.; Loesch, E.B.; Jaganathan, S.P. A Case of Severe Iron Deficiency Anemia Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitor Use. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **2017**, *84*, 1-3. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.01.003
42. Imai, R.; Higuchi, T.; Morimoto, M.; Koyamada, R.; Okada, S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern. Med.* **2018**, *57*(6), 899-901. doi: 10.2169/internalmedicine.9554-17
43. Ariel, H.; Cooke, J.P. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* **2019**, *15*(3), 214-219. doi: 10.14797/mdcj-15-3-214.
44. Shiraev, T.P.; Bullen, A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* **2018**, *27*(4), 443-450. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.020
45. Song, H.J.; Seo, H.J.; Jiang, X.; Jeon, N.; Lee, Y.J.; Ha, I.H. Proton pump inhibitors associated with an increased risk of mortality in elderly: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2024**, *80*(3), 367-382. doi: 10.1007/s00228-023-03606-0
46. Parmar, M.P.; Kaleem, S.; Samuganathan, P.; Ishfaq, L.; Anne, T.; Patel, Y.; Bollu, S.; Vempati, R. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus* **2023**, *15*(12), Art. No: e49883. doi: 10.7759/cureus.4988
47. Hart, E.; Dunn, T.E.; Feuerstein, S.; Jacobs, D.M. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. **2019**, *39*, 443-453. doi: 10.1002/phar.2235
48. Malavade, P.; Hiremath, S. Proton Pump Inhibitors: More Indigestion than Relief? *Indian J. Nephrol.* **2017**, *27*(4), 249-257. doi: 10.4103/0971-4065.202824
49. Kamiński, T.; Michałowska, M.; Pawlak, D. Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i jego endogenny agonista - siarczan indoksyłu w przewlekłej chorobie nerek. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **2017**, *71*, 624-632. doi: 10.5604/01.3001.0010.3843
50. Banoglu, E.; Jha, G.G.; King, R.S. Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2001**, *26*(4), 235-240. doi: 10.1007/BF03226377
51. Song, H.; Zhu, J.; Lu, D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *2014*(12), Art. No: CD010623. doi: 10.1002/14651858.CD010623.pub2
52. Tran, T.H.; Myung, S.K.; Trinh, TTK. Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Oncol. Lett.* **2023**, *27*(1), Art. No: 28. doi: 10.3892/ol.2023.14161
53. Kim, G.H. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver.* **2021**, *15*(5), 646-652. doi: 10.5009/gnl20036