

REACȚIILE ADVERSE
ALE INHIBITORILOR POMPEI PROTONICE

Rezumat

Introducere. Inhibitorii pompei protonice (IPP) au demonstrat siguranță la utilizarea pe termen scurt, dar cu raportări în creștere despre reacțiile adverse asociate cu tratamentul pe termen lung. **Material și metode.** S-au analizat circa 100 de lucrări referitoare la reacțiile adverse ale IPP, dintre care s-au selectat 33 de articole relevante. **Rezultate.** Analiza articolelor selectate a demonstrat o tendință în creștere a reacțiilor adverse la utilizarea IPP, cu estimarea manifestărilor clinice și a mecanismelor ce stau la baza lor. Prescrierea pe termen lung ale IPP poate fi responsabilă de dezvoltarea proceselor maligne, infecțiilor enterice, pneumoniei comunitare, afecțiunilor renale, hepatice și cardiovasculare, malabsorbției nutrienților (magneziu, fier, calciu, vitamina B₁₂), fracturilor, demenței. **Concluzii.** Prescrierea IPP pe termen lung necesită o argumentare certă a indicațiilor, dozelor și duratei tratamentului, precum și o monitorizare riguroasă a posibilelor efecte adverse.

Cuvinte-cheie: inhibitorii pompei protonice, siguranță, reacții adverse

Summary

Adverse reactions of proton pump inhibitors

Introduction. Proton pump inhibitors (PPIs) have shown safety in short-term use, but with increasing reports of adverse reactions in long-term treatment. **Materials and methods.** Were analyzed approximately 100 articles about PPI adverse reactions and were selected 33 articles from them. **Results.** Analysis of selected sources has demonstrated an increase in the number of reports on the frequency of adverse reactions to PPIs with estimates of clinical manifestations and mechanisms underlying them. The long-term prescription of PPIs can cause the development of malignant processes, intestinal infections, community-acquired pneumonia, diseases of the kidneys, liver and cardiovascular system, malabsorption of nutrients (magnesium, iron, calcium, vitamin B12), fractures, dementia. **Conclusions.** Long-term prescribing of PPIs requires a clear justification of the indications, doses, and duration of treatment, as well as careful monitoring of possible side effects.

Keywords: proton pump inhibitors, safety, adverse reactions

Резюме

Побочные реакции ингибиторов протонной помпы

Введение. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) продемонстрировали безопасность при кратковременном применении, но с увеличением количества сообщений о побочных реакциях при длительном лечении. **Материалы и методы.** Было проанализировано около 100

статей о побочных реакциях ИПП и отобрано из них 33 статьи для детального анализа. **Результаты.** Анализ выбранных источников показал увеличение количества сообщений о частоте побочных реакций на ИПП с оценкой клинических проявлений и механизмов, лежащих в их основе. Длительное применение ИПП может быть причиной развития злокачественных процессов, кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, поражений почек, печени и сердечно-сосудистой системы, мальабсорбции нутриентов (магния, железа, кальция, витамина B12), переломов, деменции. **Выводы.** Длительное назначение ИПП требует четкого обоснования показаний, доз и продолжительности лечения, а также тщательного мониторинга возможных побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, безопасность, нежелательные реакции

Introducere

Inhibitorii pompei protonice (IPP) ocupă locul 2 după statine de utilizarea clinică, fiind disponibili și ca medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC). Preparatele din această grupă (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, ilaprazol), recomandate inițial pentru tratarea stărilor hiperacide (ulcer gastric și duodenal, esofagita de reflux), au devenit printre cele mai prescrise medicamente pentru tratamentul și profilaxia bolilor tractului gastrointestinal, de regulă, pe termen scurt. Actualmente, IPP sunt indicați pe termen lung pentru tratamentul esofagitei erozive severe, esofagului Barrett, sindromului Zollinger-Ellison, gastroesofagitei de reflux, prevenției hemoragiilor la persoanele cu risc crescut ce utilizează AINS și alte preparate ulcerogene. Concomitent, IPP sunt din ce în ce mai prescrși pentru utilizarea profilactică de lungă durată sau permanentă. Inhibitorii pompei protonice, pe lângă prescrierea în afecțiunile tubului digestiv, sunt tot mai frecvent indicați pentru tratamentul simptomelor respiratorii, dereglărilor de somn, hipersensibilității și hiperactivității la copii [6, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 34].

Prescrierea extinsă a IPP, îndeosebi pe termen lung, a determinat o reacție de răspuns ce a implicat siguranța preparatelor. Raportările referitoare la reacțiile adverse ale IPP, prezentate în studiile observaționale, de cohortă, randomizate sau meta-

analize, oferă informații contradictorii, cu un grad diferit de cauzalitate datorită eterogenității cercetărilor. Problema majoră de siguranță a terapiei cu IPP constă în necesitatea argumentării indicației și în reevaluarea tratamentului de durată. În acest context, în ultimii ani au apărut semne de întrebare cu privire la unele utilizări nejustificate ale IPP, inclusiv pentru diagnosticul sau tratamentul unor stări patologice însoțite de simptome ale tractului gastrointestinal superior, care pot să nu fie cauzate de hipersecreția gastrică. Este bine cunoscut faptul că utilizarea de IPP timp de câteva săptămâni este bine tolerată, cu reacții adverse puține și minore (cefalee, amețeli, greață, dureri abdominale, flatulență, constipație, diaree, erupții cutanate), cu absența practic a celor grave. În cazul administrării pe termen lung sau permanent, conștientizarea potențialelor reacții adverse face ca medicii să monitorizeze și să informeze pacienții cu privire la efectele adverse mai rare, dar mai grave ale IPP.

Studiile observaționale care raportează reacțiile adverse ale medicamentelor, inclusiv IPP, prezintă avantajul că se bazează pe observații din „viața reală”, spre deosebire de studiile clinice randomizate, în care medicamentul este administrat unui grup de pacienți selectați pe baza unor criterii de includere/excludere stricte. Acest lucru se datorează faptului că, după lansarea medicamentului pe piață, consumatorii pot diferi de persoanele incluse în eșantionul studiilor clinice. De asemenea, o reacție adversă neobișnuită sau determinată de utilizarea pe termen lung este rar detectată în studiile de siguranță efectuată înainte de lansarea medicamentului pe piață. În plus, un studiu clinic randomizat, controlat, din punct de vedere etic, nu poate fi realizat dacă efectul advers este grav. Limitările și dezavantajele studiilor observaționale pot fi determinate de: imposibilitatea stabilirii unei cauzalități între administrarea preparatului și efectul advers; influența stării generale de sănătate și stilului de viață; absența informației despre toți factorii de confuzie; raportarea măsurilor relative de asociație; confuzie prin indicații etc.

Incidența reacțiilor adverse ale IPP poate fi influențată de varietățile interindividuale ale metabolismului acestor preparate de izoenzima CYP2C19. S-a raportat că variația genetică a CYP2C19 determină diferențe în reducerea secreției de acid clorhidric de IPP. Astfel, la metabolizatorii lenți ai CYP2C19, administrarea de IPP determină un pH mai mare pe parcursul a 24 de ore, comparativ cu metabolizatorii extensivi. Respectiv, o hipoaciditate mai marcată cu o hipergastrinemie mai accentuată poate determina o incidență mai mare a reacțiilor adverse.

Prin urmare, inhibitorii pompei protonice, considerate inițial medicamente cu un profil indiscutabil

de siguranță, au devenit subiectul unor studii farmacoepidemiologice referitoare la incidența reacțiilor adverse, atât digestive, cât și extradigestive [6, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 34].

IPP și hiperplazia gastrică

Datele referitoare la asocierea dintre utilizarea IPP și afecțiunile gastrice premaligne sau cancerul gastric sunt contradictorii. Inhibarea H⁺/K⁺-ATP-azei determină o creștere compensatorie a secreției de gastrină, ceea ce poate manifesta un efect proliferativ al celulelor enterocromafine, crescând riscul de cancer gastric, tumori neuroendocrine și adenocarcinoame la oameni. Suprimarea secreției gastrice prin IPP poate fi responsabilă de mai multe mecanisme cancerigene: hipergastrinemia secundară crește riscul de hiperplazie a celulelor enterocromafine; gastrina poate regla expresia COX2 în celulele canceroase prin activarea căii JAK-STAT, ceea ce cauzează tumori neuroendocrine gastrice; modificarea microbiomului gastric cu modificări cantitative și calitative ale florei cu producerea de compuși nitroși și radicali liberi cu potențial genotoxic; dezvoltarea triadei atrofie-metaplazie-displazie cauzată de *Helicobacter pylori*, o bacterie oncogenă; creșterea bacteriilor non-helicobacter, care produc compuși cancerigeni (nitrozamine etc.) [2, 4, 7, 9, 10].

Utilizarea pe termen lung al IPP produce modificări structurale în mucoasa gastrică, manifestate prin: protruzia celulelor parietale în lumenul gastric; dilatarea chistică a glandelor fundice gastrice și hiperplazia epitelială. Aceste modificări pot fi observate la examenul endoscopic sub forma de polipi ai glandei fundice; polipi hiperplazici; multiple leziuni albe și plane etc. Astfel de modificări histopatologice și endoscopice au fost constatate și în afecțiunile cauzate de hipergastrinemie. Prin urmare, la pacienții care utilizează IPP pe termen lung, este necesară monitorizarea endoscopică, iar evidențierea modificărilor enumerate prezintă un interes deosebit pentru precizarea stărilor precanceroase [14, 16, 24, 31, 33, 34].

În pofida faptului, că nu există dovezi clare de corelație cauzală și semnificativă între dezvoltarea afecțiunilor pre- și neoplazice și utilizarea IPP pe termen lung, se impune prudență la prescrierea IPP și selectarea riguroasă a indicațiilor, îndeosebi în prezența factorilor de risc [2, 4].

IPP și infecțiile

Există un risc crescut de infecții enterice bacteriene asociat cu utilizarea IPP, conform datelor confirmate în studii observaționale, de cohortă, randomizate și meta-analize. Acesta se datorează producției de hipoaciditate, determinată de IPP, ceea

ce poate afecta mecanismul natural de protecție împotriva bacteriilor ingerate, conducând la colonizarea bacteriană, alterarea florei intestinale și susceptibilitatea crescută la infecții [4, 10, 24].

Un număr de studii au raportat o asociere între utilizarea IPP și riscul de infecții intestinale și extraintestinale, determinate de următoarele mecanisme: diminuarea acidității care duce la creșterea colonizării intestinului; translocarea bacteriilor cauzată de creșterea permeabilității mucoasei intestinale în urma modificărilor joncțiunilor intercelulare; micșorarea activității neutrofilelor (efect antineutrofil) [2, 4, 5].

În plus, unele meta-analize au demonstrat un risc crescut de infecții cu *Clostridium difficile* asociat cu utilizarea IPP, mai ales atunci când acestea sunt administrate în combinație cu antibioticele, cum ar fi cele folosite pentru eradicarea *Helicobacter pylori*. Severitatea infecției poate varia de la o diaree ușoară până la forme severe, caracterizate prin deshidratare, dereglări electrolitice, simptome de infecție și intoxicație. Dezvoltarea acestei infecții poate fi determinată de mai mulți factori, inclusiv scăderea acidității care favorizează supraviețuirea formelor vegetative ale *Clostridium difficile* și colonizarea ulterioară a intestinului; precum și modificările microbiomului colonului cauzate de reducerea acidității. Pe lângă infecția cu *Clostridium difficile*, s-a observat o asociere cu alte infecții intestinale, cum ar fi cele cauzate de *Salmonella* non-tifoidă, *Campylobacter* etc., precum și creșterea excesivă a bacteriilor în intestinul subțire și dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane [2, 10, 24, 26, 31, 33, 34].

IPP și pneumonia comunitară

Datele din studiile observaționale, de cohortă și meta-analizele referitoare la asocierea dintre utilizarea IPP și dezvoltarea pneumoniei comunitare sunt contradictorii. S-a emis ipoteza că diminuarea secreției gastrice poate favoriza o colonizare mai mare a sucului gastric cu bacterii aerobe cu microaspirația acestuia și dezvoltarea ulterioară a pneumoniei comunitare. De asemenea, factorii de stil de viață, precum fumatul, care este mai frecvent întâlnit la utilizatorii de IPP, pot juca un rol determinant în dezvoltarea pneumoniei comunitare [10, 24, 26, 33].

O meta-analiză realizată pe baza a 26 de studii a demonstrat că utilizarea IPP a fost responsabilă de dezvoltarea și spitalizarea pentru pneumonia comunitară. Au fost înaintate următoarele ipoteze cu privire la mecanismele de producere: reducerea acidității sucului gastric cu colonizarea tubului digestiv superior și cu translocarea ulterioară a microbilor în căile respiratorii; favorizarea colonizării

intestinului subțire și disbioza intestinală; creșterea permeabilității mucoasei intestinale cauzate de micșorarea acidității și dezvoltarea disbiozei intestinale cu translocarea bacteriilor și produselor bacteriene (lipopolizaharide) în sânge pe fundalul disfuncției imune [2].

IPP și leziunile renale

Utilizarea IPP poate fi asociată cu leziuni renale acute (LRA), nefrita interstițială acută (NIA), boala cronică de rinichi (BCR) și chiar boala renală în stadiul terminal. S-a raportat o asociere între riscul afecțiunii renale și regimul de dozare a IPP. Astfel, utilizarea IPP în doze mari sau administrarea de 2 ori pe zi a fost asociată cu un risc mai mare de leziuni renale. Nefrita interstițială acută este una dintre cele mai frecvente manifestări ale afecțiunilor renale (20%), relevată prin hematurie, eozinofilie și proteinurie. S-a considerat că NIA, cel mai probabil, este mediată imun de interacțiunea încrucișată de tip haptene a celulelor cu antigenii de pe membrana bazală tubulară sau producerea de anticorpi cu depunerea complexelor imune. Un alt mecanism poate fi determinat de hipomagneziemie cu disfuncție endotelială și stres oxidativ. Boala cronică de rinichi poate fi rezultatul NIA și LRA, precum și al dezvoltării directe a insuficienței renale cronice. Astfel, utilizarea IPP necesită monitorizarea atentă a funcției renale, în special la persoanele tinere, iar în cazul depistării disfuncției renale, se recomandă substituirea cu H₂-histaminoblocante [2, 4, 10, 15, 24, 33].

S-a emis ipoteza că dezvoltarea BCR poate fi influențată de inhibarea pompelor protonice tubulare, date constatate în condiții experimentale. În baza datelor de farmacocinetică se cunoaște că IPP sunt activați în canaliculele acide ale celulelor parietale, condiții puțin probabile în tubii renali. Concomitent, în studii *in vivo* nu s-a constatat inhibarea pompelor protonice tubulare la utilizarea omeprazolului în doza de 60 mg/zi [7].

Nefrita interstițială acută, asociată cu IPP, se consideră o reacție adversă rară mediată imun cu afectarea interstițiului și tubilor renali. Originea imună a NIA este confirmată prin faptul că nu există o corelație cu doza, latența, vârsta și sexul și este o caracteristică a întregului grup de IPP, deoarece s-au raportat cazuri pentru toți reprezentanții acestui grup. Evoluția bolii inițial se caracterizează prin lezarea celulelor epiteliale tubulare, urmată de apariția unui infiltrat limfocitar cu predominarea T-celulelor. Leziunile declanșate de acest infiltrat vor evolua cu scăderea funcției renale spre BCR cu fibroza interstițială și atrofie tubulară. Afectarea rinichilor se poate manifesta prin simptome nespecifice (oboseală, slăbiciune, artralgie, mialgie, febră, erupții

cutanate), care pot confunda NIA cu alte afecțiuni. În cazul suspectării NIA, eozinofilia servește ca un parametru distinctiv. Cu toate acestea, diagnosticarea NIA, indusă de IPP, poate fi dificilă, deoarece rar se manifestă triada caracteristică (febră, erupții cutanate, eozinofilie). Pentru stabilirea diagnosticului NIA pot fi importante anumite dereglări urinare, precum leucocituria sterilă, hematuria și eozinofilia urinară. Tratamentul NIA implică în general suspendarea IPP, administrarea de glucocorticoizi și tratamentul de substituție renală cu monitorizarea atentă a creatininei și ratei de filtrare glomerulară [21].

IPP și reacțiile adverse cardiovasculare

Analiza incidenței infarctului miocardic a arătat un risc cu 1,58 ori mai mare la persoanele care utilizau IPP, comparativ cu cele ce nu administrau aceste medicamente. Au fost propuse mai multe mecanisme responsabile de efectele adverse cardiovasculare la utilizarea IPP: disfuncția endotelială și senescența; diminuarea nivelului oxidului nitric (NO) în celulele endoteliale; hipomagneziemia; creșterea nivelului de cromogranină A [19].

Pacienții cu boli cardiovasculare utilizează IPP pentru profilaxia hemoragiilor gastrointestinale în timpul administrării antiagregantelor (acid acetilsalicilic, clopidogrel etc.). Prescrierea IPP în aceste situații a fost asociată cu un risc mai mare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară (infarct miocardic, accident vascular-cerebral etc.). S-a raportat un risc crescut de reacții cardiovasculare majore la asocierea clopidogrelului cu IPP care se metabolizează prin CYP2C19 (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol). Aceasta se datorează faptului că IPP inhibă CYP2C19, ceea ce conduce la o diminuare a formării metabolitului activ al antiagregantului. Pe lângă acest mecanism, IPP pot crește incidența reacțiilor cardiovasculare prin următoarele mecanisme: scăderea nivelului NO prin inhibarea NOS endoteliale (NOSe); reducerea formării NO din acidul azotic și nitratul anorganic; micșorarea formării S-nitrozotiolilor gastrici, donatori de NO; interferența cu absorbția acidului ascorbic cu activarea căilor dependente de speciile reactive ale oxigenului cu formarea în exces de superoxid și peroxinitriți; decuplarea NOSe cu diminuarea formării de NO; inhibarea pompelor protonice lizozomale endoteliale cu declanșarea stresului oxidativ și senescenței endoteliale; creșterea nivelului cromograninei A și eliberarea endotelinei-1, ceea ce poate accelera ateroscleroza și bolile cardiovasculare [4, 12, 15, 16, 33].

IPP și reacțiile adverse hepatice

S-a raportat că 37-86% dintre pacienții cu ciroză hepatică erau tratați cu IPP, iar 34-74% nu aveau indicații adecvate pentru aceste medicamen-

te. Prescrierea pe termen lung a IPP la bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice avea ca scop prevenirea sângerărilor în gastropatia hipertensivă portală, dar s-a constatat că acest tratament a fost inefficient. În cadrul studiului s-a constatat că utilizarea pe termen lung a IPP la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice a crescut incidența peritonitei bacteriene spontane (PBS), encefalopatiei hepatice (EH), infecției cu *Clostridium difficile* și indicele mortalității. Beneficiile și riscurile IPP la pacienții cu boala hepatică cronică trebuie evaluate în funcție de mai mulți factori, inclusiv relația doza-răspuns; durata utilizării IPP; prezența indicațiilor; gradul afecțiunii hepatice; utilizarea concomitentă a altor medicamente; starea imunității etc. [11, 18, 24, 27, 32].

Zeng Y. și colab (2021) în cadrul analizei raportărilor de reacții adverse din baza de date FDA (Food and Drug Administration, SUA) pentru perioada 2013-2019, au evidențiat 23825 de rapoarte privind efectele nedorite la IPP, dintre care 3253 s-au referit la cele hepatice. Toți IPP, cu excepția dexlansoprazolului și ilaprazolului care nu erau încă în uz, au fost menționați în rapoarte. Hepatita colestatică, colestaza, hepatita fulminantă, insuficiența hepatică subacută și hepatita acută au fost cele mai frecvente reacții adverse ale sistemului hepatobiliar. S-a constatat că afecțiunile colestatice au avut cea mai mare rată de raportare, probabil datorită manifestărilor clinice mai evidente sau simptomelor mai severe. În schimb, leziunile hepatocelulare (majorarea transaminazelor, fosfatazei alcaline etc.), relativ frecvent menționate în rezumatele IPP, au avut o rată relativ mică de raportare, cel mai probabil din cauza unor manifestări clinice mai puțin evidente și/sau a unei creșteri ușoare a activității enzimelor depistate la examenele biochimice. Encefalopatia hepatică, hiperamoniemia și coma hepatică au avut o rată mai mică de raportare, posibil din cauza prezenței comorbidităților și a utilizării concomitente a mai multor medicamente, ceea ce face dificilă stabilirea cauzelor reacțiilor adverse la IPP. Incidența reacțiilor adverse hepatice a fost observată la majoritatea IPP, cu o rată mai mare pentru pantoprazol, îndeosebi la pacienții cu ciroză [30].

Hipoaciditatea gastrică indusă de IPP poate provoca o creștere excesivă a bacteriilor la nivelul intestinului cu exacerbarea bolii hepatice alcoolice și cu riscul de encefalopatie hepatică, în special la pacienții cu ciroză hepatică [7, 10].

IPP și demența

Datele despre asocierea dintre utilizarea IPP și demență sunt contradictorii. În studiile non-randomizate, s-a raportat un risc crescut de demență la utilizatorii de IPP. S-a emis ipoteza că IPP, prin inhi-

barea H⁺/K⁺-ATP-azei, poate duce la o diminuare a pH-ului acid din lizozomii responsabili de degradarea beta-amiloidului. Astfel, are loc acumularea de beta-amiloid în creier, ceea ce ar putea duce la dezvoltarea demenței și bolii Alzheimer [4, 7, 10, 15, 26].

Analiza a 75000 de pacienți cu vârsta peste 75 de ani, fără antecedente de demență, a demonstrat că utilizarea IPP a crescut cu 38% riscul de demență și cu 44% riscul de boală Alzheimer. S-a constatat că acumularea de beta-amiloid a fost implicată în patogeneza bolii Alzheimer, iar lansoprazolul a determinat o majorare a nivelului de beta-amiloidului în condiții experimentale. În plus, deficitul de vitamina B12 poate fi responsabil de simptomele neurologice, inclusiv demența [22, 26, 33].

IPP și hipomagneziemia

După aproximativ două decenii de utilizare a omeprazolului, s-a constatat că IPP reduc nivelul de magneziu în sânge și eliminarea urinară la om, stări care au fost corectate doar prin administrarea intravenoasă de magneziu. Aceste date au demonstrat că IPP pot influența absorbția intestinală a Mg. Studiile ulterioare au arătat că omeprazolul a inhibat absorbția totală, transcelulară și paracelulară a magneziului la nivelul duodenului, jejunului, ileonului și colonului, cu un impact mai pronunțat asupra intestinului subțire. Inhibitorii pompei protonice afectează absorbția transcelulară a Mg prin hiperfosforilarea și hiperoxidarea unor reziduuri proteice ale canalelor specifice, precum și absorbția paracelulară prin modificări structurale ale epiteliului intestinului subțire și disfuncția secretorie a celulelor Paneth, care determină dezvoltarea infecțiilor și inflamației cronice cu diminuarea vilozităților și a zonei de absorbție a intestinului subțire [3, 22, 33].

S-a demonstrat că hipomagneziemia este o reacție adversă specifică pentru IPP, fiind caracteristică tuturor reprezentanților acestui grup de medicamente. Inhibitorii pompei protonice determină, de regulă, o reducere ușoară a nivelului de magneziu, cel mai frecvent asimptomatică. Simptomele hipomagneziemiei pot include slăbiciune generală, tetanie a mâinilor și crampe musculare, iar uneori pot apărea aritmii vital periculoase și convulsii. Prevalența hipomagneziemiei este de circa 19% (2-36%), iar riscul asociat depinde de un șir de factori predispozanți (populația, variabilitatea genetică, sexul feminin, insuficiența renală, diabetul zaharat, indicele masei corporale scăzut, doza și durata utilizării, administrarea concomitentă cu diuretice și alte medicamente etc.). În acest context, diabetul zaharat poate contribui la apariția hipomagneziemiei prin diminuarea aportului alimentar de Mg, pierderi renale crescute, afectarea secreției

de insulină și rezistența la insulină. Utilizarea diureticelor și prezența insuficienței renale pot produce de asemenea hipomagnezemie prin majorarea eliminării renale. S-a constatat, că reducerea nivelului de magneziu în sânge este asociată cu o scădere a excreției de magneziu prin urină, sugerând că IPP influențează absorbția intestinală a magneziului. S-a demonstrat că absorbția de magneziu în intestinul subțire are loc pe calea transcelulară și paracelulară. Calea transcelulară este mediată de subfamilia de canale ionice cu potențial tranzitoriu de receptor legate de melastatină (TRPM6 și TRPM7), care asigură absorbția a circa 30% Mg. S-a demonstrat că defectul genetic al expresiei acestor proteine determină hipomagnezemie. Calea paracelulară este asigurată de ocludine, claudine și E-cadherină, care mențin integritatea barierei intestinale și facilitează absorbția cationilor. Inhibitorii pompei protonice pot diminua absorbția paracelulară pasivă prin influențarea disponibilității Mg și permeabilității joncțiunilor intercelulare. Astfel, IPP prin micșorarea acidității sucului gastric cresc pH-ul luminal în duoden, jejun și ileon, ceea ce determină diminuarea solubilității sărurilor de Mg și reducerea absorbției Mg după o doză sau tratamentul de durată cu omeprazol. Calea paracelulară de absorbție a Mg este redusă de IPP prin mecanisme directe (reducerea expresiei claudinelor cu creșterea permeabilității membranelor) și indirecte (creșterea pH-ului luminal). Perturbarea absorbției intestinale a Mg, indusă de IPP, poate fi determinată și de modificările cantitative și calitative ale microbiomului intestinului, inclusiv colonului, ca urmare a creșterii pH-ului și dereglării fermentației bacteriene. Tratamentul hipomagneziemiei poate fi axat pe utilizarea dozei minime eficiente sau pe întreruperea utilizării IPP, substituindu-i cu H₂-histaminoblocantele, suplimentarea cu preparate de Mg și utilizarea pre- și probioticelor. Întreruperea administrării IPP se consideră metoda cea mai eficientă, deoarece suplimentarea pe cale orală cu preparate de Mg rezolvă doar parțial problema. În cazul în care este necesară suprimarea secreției gastrice, IPP pot fi substituiți prin H₂-histaminoblocante. Prescrierea preparatelor de magneziu poate corecta hipomagnezemia datorită intensificării absorbției Mg pe calea paracelulară, iar pentru o corecție adecvată este necesară o utilizare pe termen lung, deoarece magneziul este un cation intracelular cu concentrații predominante în țesuturi. Raționalitatea utilizării pre- și probioticelor se bazează pe următoarele mecanisme: creșterea diversității bacteriene prin diete bogate în fibre; majorarea producției de acizi grași cu lanț scurt (acetat, propionat, butirat) datorită fermentării fibrelor alimentare cu acidificarea pH-ului intraluminal [8, 17, 23].

Importanța clinică a hipomagneziemiei este determinată de simptomele potențial severe și asociate cu alte anomalii metabolice, cum ar fi hipocalciemia, hipokaliemia, hipofosfatemia. Consecințele hipomagneziemiei se pot manifesta prin tulburări cardiovasculare (modificări electrocardiografice (alungirea complexului QRS și intervalului PR, inversarea undelor T și U), aritmii (ventriculare, tahicardie supraventriculară, torsade de pointes), creșterea incidenței supradozării digitalicelor, hipertensiune arterială), endocrine (risc de diabet zaharat, eliberarea parathormonului și rezistența la el), neuromusculare (crampe sau slăbiciune musculară, spasm carpopedal, tetanie), neuropsihice (vertij, ataxie, convulsii, depresie, psihoză), osoase (osteoporoză, osteomalacie) și electrolitice (hipocalciemie, hipokaliemie, hipofosfatemie) [17].

E necesar de reținut că riscul de hipomagnezie-mie poate crește la asocierea cu unele medicamente datorită accelerării influxului de magneziu în celulă (insulină, epinefrină, salbumatol, terbutalină, teofilină etc.); pierderilor gastrointestinale (cauzate de utilizarea de laxative, antibiotice, metformină, antitumorale etc.) și excreției urinare (datorită unor medicamente antitumorale, precum carboplatină, cisplatină, cetuximab, panitumumab, ciclosporină, tacrolimus) [17].

IPP și fracturile oaselor

Studiile observaționale, de cohortă, randomizate și meta-analizele au prezentat date contradictorii referitoare la corelația dintre utilizarea IPP și incidența fracturilor osoase. Un șir de studii și meta-analize au arătat o corelație dintre utilizarea IPP și un risc crescut de fracturi osoase cu până la 33%, inclusiv fracturi de șold cu 26% și fracturi ale coloanei vertebrale cu 58%. Analiza relației dintre folosirea IPP și densitatea minerală osoasă a demonstrat o micșorare semnificativă a acesteia la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și șoldului total după 5 și 10 ani de utilizare. Riscul de fracturi a fost asociat cu vârsta înaintată, sexul feminin, fumatul și utilizarea concomitentă a unor medicamente (cum ar fi glucocorticoizii etc.), dar și cu durata administrării IPP, în special pe termen lung. S-a estimat că mecanismele responsabile de fracturile osoase pot fi inhibarea activității osteoclaștilor cu afectarea remodelării și structurii osului, precum și prezența factorilor de risc. De asemenea, geneza fracturilor osoase poate fi determinată de hiposecreția acidului clorhidric cu diminuarea absorbției transcelulare și paracelulare a calciului. Cu toate acestea, Asociația Americană de Gastroenterologie nu recomandă screeningul de rutină a densității minerale osoase și suplimentarea de calciu la utilizarea IPP pe termen lung. În aceste situații, medicii practicieni trebuie să țină cont de

potențialul fracturilor, în special la pacienții cu factori de risc [22, 26, 33].

Unele studii observaționale și meta-analize au raportat despre o incidență mai mare a fracturilor la utilizatorii de IPP. S-a concluzionat că hipoaciditatea gastrică reduce dizolvarea și ionizarea sărurilor de calciu, conducând la diminuarea absorbției ionilor. În consecință, utilizarea prelungită a IPP poate determina pierderi minerale osoase cu dezvoltarea ulterioară a osteoporozei și a fracturilor. Concomitent, hipergastrinemia indusă de IPP poate duce la hiperparatirodism cu demineralizarea ulterioară a oaselor [4, 5, 7, 16, 24, 25, 33].

În 2010, FDA a emis un avertisment cu privire la un risc crescut de fracturi ale coloanei vertebrale, articulației mâinii și șoldului. Studiile experimentale și observaționale au raportat reducerea densității minerale osoase, osteoporoza și eșecul implantului dentar în cazul tratamentului cu IPP. S-a presupus că aceste manifestări pot fi determinate de următoarele mecanisme: dereglarea echilibrului dintre activitatea osteoclaștilor și osteoblaștilor; hiperplazia glandei paratiroide indusă de hipergastrinemie; secreția de histamină prin hipergastrinemie cu determinarea osteoclastogenezei și resorbției osoase; micșorarea producerii de colagen osos; inhibarea H⁺-ATP-asei vacuolare a osteoclaștilor cu majorarea resorbției osoase și eliberării de deoxipiridinolină; reducerea absorbției calciului prin hipoaciditate și hiperparatirodismul secundar; dereglarea formării metabolitelor vitaminei D și activității osteoclaștilor datorită hipomagneziemiei induse [16].

IPP și deficitul vitaminei B₁₂

Inhibitorii pompei protonice, prin inhibarea secreției acidului clorhidric necesar pentru eliberarea vitaminei B₁₂ de proteinele dietetice și pentru cuplarea cu factorul intrinsec, pot duce la un deficit al absorbției acesteia. Astfel, utilizarea de IPP timp de peste 2 ani a fost asociată cu un risc crescut de hipovitaminoză B₁₂ cu aproximativ 65%, mai ales la persoanele peste 50 de ani. Totuși, ghidurile nu recomandă monitorizarea nivelului de vitamina B₁₂ în cazul tratamentului pe termen lung cu IPP [22, 24, 26, 33].

S-a emis ipoteza că hipoaciditatea gastică indusă de IPP se asociază cu colonizarea și creșterea excesivă a bacteriilor, cu utilizarea de către microorganisme a vitaminei B₁₂ cu deficitul ulterior al vitaminei. Suplimentarea cu cianocobalamină administrată intern a demonstrat îmbunătățirea hipovitaminozei B₁₂. Datele contradictorii privind utilizarea IPP și deficitul vitaminei B₁₂ pot fi explicate prin faptul că manifestările clinice, de regulă, apar tardiv în dezvoltarea dereglărilor morfologice (anemie megaloblastică etc.). Manifestările deficitului vitaminei B₁₂

se datorează dereglărilor la nivelul metabolismului și sistemului enzimatic, unde vitamina B₁₂ acționează ca o coenzimă. Aceste perturbări nu se manifestă în mod evident clinic sau în rezultatele de laborator și necesită metode specifice de determinare. În concluzie, în cazul utilizării pe termen lung a IPP, este necesară o monitorizare periodică a nivelului vitaminei B₁₂, îndeosebi la pacienții vârstnici, iar suplimentarea cu cianocobalamină ar fi rezonabilă dacă terapia cu IPP nu poate fi întreruptă [2, 4].

IPP și deficitul de fier

Până în prezent, nu există date directe care să confirme asocierea dintre utilizarea IPP și deficitul de fier. Cu toate acestea, fiziologia absorbției fierului a demonstrat necesitatea acidului clorhidric pentru reducerea Fe³⁺ la Fe²⁺, formă care poate fi absorbită. Supresia secreției acide de IPP sugerează posibilitatea anemiei feriprive la utilizatorii de IPP, în special pe termen lung. S-a observat, de asemenea, o reducere a absorbției fierului la pacienții cu gastrită atrofică cronică. Astfel, la pacienții care urmează terapie cu IPP, este important să se monitorizeze nivelul de fier, îndeosebi la persoanele în vârstă și la cele care au dezvoltat anemie din alte cauze (femeile de vârstă fertilă, pacienți cu boală inflamatoare a intestinului) [2, 4, 24].

IPP și rabdomioliza

Analiza reacțiilor adverse raportate între 2013-2021, preluate din baza de date FDA (Food and Drug Administration), a identificat 57 de cazuri de rabdomioliză asociate cu IPP. Un alt studiu retrospectiv a arătat că din 8610 cazuri de rabdomioliză, raportate în perioada 2004-2009, 99 erau asociate cu omeprazolul. În plus, din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) au fost extrase 292 de cazuri de miopatii induse de IPP. Aceste studii au demonstrat că o parte semnificativă dintre cazurile de rabdomioliză erau determinate de utilizarea concomitentă cu statinele, cunoscute cauze ale acestui tip de reacții adverse. S-a concluzionat că mecanismele posibile ale rabdomiolizei, cauzate de IPP, pot fi determinate de: modificarea metabolismului IPP prin intermediul CYP2C19 și inhibiția CYP3A4 indusă de IPP, ceea ce modifică metabolismul statinelor; inhibarea H⁺/K⁺-ATP-azei în musculatura netedă vasculară cu vasoconstricție, ischemie și leziuni celulare; supraexpresia sintezei proteinelor musculare, mediată de receptorii de hidrocarburi aril [1, 24, 26].

Concluzii

Medicii trebuie să acorde o atenție deosebită prescrierii IPP, mai ales în cazul pacienților în vârstă, spitalizați, supuși terapiei cu imunodepresive, cu comorbidități care utilizează mai multe medicamente sau prezintă factori de risc. În acest context,

prescrierea IPP necesită respectarea următoarelor recomandări generale: utilizarea lor doar în cazul indicației certe; minimalizarea dozei și duratei tratamentului; administrarea celei mai mici doze eficiente la tratamentul pe termen lung.

Bibliografie

1. Altebainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A. et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. In: *Ther Adv Drug Saf.* 2023 Feb 27;14:20420986231154075. doi: 10.1177/20420986231154075.
2. Castellana C., Pecere S., Furnari M. et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. In: *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 541-549. doi:10.20452/pamw.15997.
3. Chamniansawat S., Suksridechacin N, Thongon N. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. In: *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 14; 29(2): 332-342. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.332.
4. Chinzon D., Domingues G., Tosoletto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. In: *Arq Gastroenterol.* 2022 Apr-Jun;59(2):219-225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
5. Edinoff A.N., Wu N.W., Parker K. et al. Proton Pump Inhibitors, Kidney Damage, and Mortality: An Updated Narrative Review. In: *Adv Ther.* 2023 Jun;40(6):2693-2709. doi: 10.1007/s12325-023-02476-3.
6. Fong P., Chan S.T., Lei P.N. et al. Association of suicidal ideation and depression with the use of proton pump inhibitors in adults: a cross-sectional study. In: *Sci Rep.* 2022 Nov 14;12(1):19539. doi: 10.1038/s41598-022-24244-z.
7. Fossmark R., Martinsen T.C., Waldum H.L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. In: *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 21;20(20):5203. doi: 10.3390/ijms20205203.
8. Gommers L.M.M., Hoenderop J.G.J., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. In: *Acta Physiol (Oxf).* 2022 Aug;235(4):e13846. doi: 10.1111/apha.13846.
9. Guo H., Zhang R, Zhang P. et al. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. In: *Front Pharmacol.* 2023 Mar 16;14:1129948. doi: 10.3389/fphar.2023.1129948.
10. Hastrup P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. In: *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Aug;123(2):114-121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
11. Hwang S.J., Lee D.H., Koh S.J. et al. Correlation Between Proton Pump Inhibitors and the Complications of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Turk J Gastroenterol.* 2022 Jan;33(1):44-52. doi: 10.5152/tjg.2022.20689.
12. Jeridi D., Pellat A., Ginestet C. et al. The Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Health: A Meta-Analysis. In: *J Clin Med.* 2022 Jul 15;11(14):4096. doi: 10.3390/jcm11144096.
13. Kiecka A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation:

- current knowledge and potential restoration by probiotics. In: *Pharmacol. Rep.* 2023. doi.org/10.1007/s43440-023-00489-x.
14. Kim G.H. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. In: *Gut Liver.* 2021 Sep 15;15(5):646-652. doi: 10.5009/gnl20036.
 15. Kinoshita Y, Ishimura N., Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. In: *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr 30;24(2):182-196. doi: 10.5056/jnm18001.
 16. Lata T., Trautman J., Townend P., Wilson R.B. Current management of gastro-oesophageal reflux disease-treatment costs, safety profile, and effectiveness: a narrative review. In: *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2023 Apr 18;11:goad008. doi: 10.1093/gastro/goad008.
 17. Liamis G., Hoorn E.J., Florentin M., Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. In: *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Aug; 9(4): e00829. doi: 10.1002/prp2.829.
 18. Mak L.Y., Fung J. Proton pump inhibitors in chronic liver disease: accomplice or bystander?. In: *Hepatol Int* 2020, 14, 299–301. doi.org/10.1007/s12072-020-10033-1.
 19. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H. et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries? In: *European Journal of Internal Medicine.* 2020 February. 72; 15-26. doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.017.
 20. Mitra S., Hussain S., Rahman R. et al. A survey on the incidence of common musculoskeletal side effects among the patients taking long-term anti-ulcerant therapies in Bangladesh. In: *Toxicology Reports.* 2022, 9, 1796–1805. doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.09.007.
 21. Morschel C.F., Mafra D., Eduardo J.C.C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. In: *J Bras Nefrol.* 2018 Jul-Sep;40(3):301-306. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021.
 22. Nehra A.K., Alexander J.A., Loftus C.G., Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. In: *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240-246. doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022.
 23. Seah S., Tan Yk., Teh K. et al. Proton-pump inhibitor use amongst patients with severe hypomagnesemia. In: *Front Pharmacol.* 2023 Jan 30;14:1092476. doi: 10.3389/fphar.2023.1092476.
 24. Suriya R., Karthickeyan K. Long-term consequences of proton pump inhibitor usage: associated risks. In: *Eur. Chem. Bull.* 2023, 12 (special issue 1, part-b), 4548-4556. doi:10.31838/ecb/2023.12.s1-b.449.
 25. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. In: *Int J Environ Res Public Health.* 2019 May 5;16(9):1571. doi: 10.3390/ijerph16091571.
 26. Vaezi M.F., Yu-Xiao Yang, Howden C.W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. In: *Gastroenterology.* 2017;153(1): 35-48. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047.
 27. Weersink R.A., Bouma M., Burger D.M. et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. In: *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Aug;84(8):1806-1820. doi: 10.1111/bcp.13615.
 28. Wicinski M., Malinowski B., Puk O. et al. Possible Effects of Proton Pump Inhibitors on Hearing Loss Development In: *BioMed Research International Volume.* 2019, Article ID 4853695, 10p. doi.org/10.1155/2019/4853695.
 29. Yibirin M., De Oliveira D., Valera R. et al. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. In: *Cureus.* 2021 Jan 18;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759.
 30. Zeng Y., Dai Y., Zhou Z. et al. Hepatotoxicity-Related Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors: A Cross-Sectional Study of Signal Mining and Analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. In: *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 15;8:648164. doi: 10.3389/fmed.2021.648164.
 31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18.
 32. Осипенко М.Ф., Жук Е.А. Ингибиторы протонной помпы и болезни печени: современное состояние вопроса. В: *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.).* 2013; 1: 18-20.
 33. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста. В: *Лечебное дело.* 2018. №4. С. 7-18. doi:10.24411/2071-5315-2018-12060.
 34. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? В: *Альманах клинической медицины.* 2022. Том 50, № 6 С. 357-366. doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-051.

Autor corespondent:

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel. 079104662
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md