

# Inhibitori protonске pumpe: kada, kome i koliko? - osvrt na racionalnu farmakoterapiju

---

**Belančić, Andrej; Kresović, Andrea**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2024, 60, 4 - 14**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

[https://doi.org/10.21860/medflum2024\\_313680](https://doi.org/10.21860/medflum2024_313680)

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:228717>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Inhibitori protonske pumpe: kada, kome i koliko? – osvrt na racionalnu farmakoterapiju

## Proton Pump Inhibitors: When, to Who and How Much? – Overview on Rational Pharmacotherapy

Andrej Belančić<sup>1, 2\*</sup>, Andrea Kresović<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Odjel za kliničku farmakologiju, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup> Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

<sup>3</sup> Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, Rijeka, Hrvatska

**Sažetak.** Prevalencija neadekvatnog propisivanja inhibitora protonske pumpe (IPP) u rasponu je od 25 do 70 %, što zasigurno predstavlja značajan problem gledajući iz perspektive racionalne farmakoterapije/polipragmazije, farmakoeonomike, ali i farmakovigilancije. Kontinuirana edukacija, poznavanje aktualnih kliničkih smjernica, bolja i jasnija komunikacija (direktna i preko medicinske dokumentacije) između bolničkih specijalista, liječnika obiteljske medicine i samog bolesnika te redovita reevalvacija terapijske potrebe od neizmjerne su važnosti jer skupno rezultiraju propisivanjem lijeka u ispravnoj indikaciji, tijekom adekvatnog perioda i u potrebnoj dozi. Stoga je cilj ovog kratkog osvrta prikazati opravdane indikacije za propisivanje IPP-a, raspraviti o najčešćim zabudama i dilemama u kliničkoj praksi, evalvirati potencijalne rizike njihove neadekvatne i dugotrajne primjene, odnosno postaviti temelje za racionalniju farmakoterapiju.

**Ključne riječi:** farmakoterapija; farmakovigilancija; inhibitori protonske pumpe; propisivanje

**Abstract.** The prevalence of inadequate prescribing of proton pump inhibitors (PPIs) is in the range of 25-70%, which is certainly a significant problem when viewed from the perspective of rational pharmacotherapy/polypragmasia, pharmacoconomics, but also pharmacovigilance. Continuous education, knowledge of clinical guidelines, better and clearer communication (direct and through medical records) between hospital specialists, family physicians and the patient himself, as well as regular reevaluation of the therapeutic need are of immense importance because they collectively result in prescribing the drug in the correct indication, through an adequate period and in the required dose. Therefore, the aim of this short review is to present justified indications for prescribing PPIs, discuss the most common misconceptions and dilemmas in clinical practice, evaluate the potential risks of their inadequate and long-term use, and lay the foundation for rational pharmacotherapy principles.

**Keywords:** Drug Prescriptions; Drug Therapy; Pharmacovigilance; Proton Pump Inhibitors

**\*Dopisni autor:**

Andrej Belančić, dr. med.

Klinički bolnički centar Rijeka, Odjel za kliničku farmakologiju

Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska

E-mail: a.belancic93@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Nedugo nakon 1988. godine i pojave omeprazola kao primarnog predstavnika inhibitora protonске pumpe (IPP) na tržištu, ova je skupina medikamentata postala široko dostupna i učestalo propisivana za liječenje poremećaja povezanih s hipersekrecijom želučane kiseline, odnosno za održavanje ekvilibrija između obrambenih mehanizama i agresivnih čimbenika koji djeluju na sluznicu gornjeg probavnog trakta<sup>1,2</sup>. Danas na tržištu imamo ukupno pet različitih IPP-a (Tablica 1), a svi oni učinak postižu po principu kočenja protonске crpke (enzima H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATPaze) smještene na apikalnoj sekrecijskoj membrani parijetalnih stanica želuca, čime se u konačnici obustavlja produkcija klorovodične kiseline i time povećava želučani pH<sup>3,4</sup>. Prije svega neracionalnost, a potom i svojevrsno neznanje ili zabluda, niska cijena pojedinog pakiranja te zadovoljavajući sigurnosni profil, sveukupno su pridonijeli iznimnom porastu stope neracionalnog propisivanja (izvan indikacije, tijekom predugačkog perioda itd.) IPP-a u kliničkoj praksi. Prema aktualnim projekcijama, prevalencija neadekvatnog propisivanja IPP-a u rasponu je od 25 do 70 %, što zasigurno predstavlja značajan problem gledajući iz perspektive racionalne farmakoterapije/polipragmazije, farmakoeonomike (25 milijardi dolara godišnje na globalnoj razini za propisivanje IPP-a), ali i farmakovigilancije<sup>5,6</sup>. Cilj je ovog kratkog osvrt prikazati opravdane indikacije za propisivanje IPP-a, raspraviti o najčešćim zabludama i dilemama u kliničkoj praksi, evalvirati potencijalne rizike njihove neadekvatne i dugotrajne primjene, odnosno postaviti temelje za racionalniju farmakoterapiju.

## INDIKACIJE ZA PROPISIVANJE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

U ovom će odlomku biti pružen osvrt na terapijske indikacije za propisivanje IPP-a, odobrene od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), kao i na preporuke o pravilnoj dozi i vremenskom intervalu za pojedinačne indikacije. Najčešće upotrebljavane doze (puna, niža te dvostruka terapijska) za svakog pojedinačnog predstavnika iz skupine IPP-a, radi lakšeg praćenja i

razumijevanja daljnjih preporuka, prikazane su u Tablici 2.

Jedna od najčešćih indikacija za propisivanje IPP-a, s kojom se susrećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi, zasigurno je liječenje refluksnog ezofagitisa te gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB). Nadalje, ovdje valja istaknuti i dispepsiju bez dokazanog patološkog supstrata kao jednu od valjanih indikacija. Jedne od najracionalnijih farmakoterapijskih smjernica, kako za propisivanje IPP-a tako i općenito, zasigurno su one britanske

Prema aktualnim projekcijama, prevalencija neadekvatnog propisivanja inhibitora protonске pumpe u rasponu je od 25 do 70 %, što zasigurno predstavlja značajan problem gledajući iz perspektive racionalne farmakoterapije/polipragmazije, farmakoeonomike, ali i farmakovigilancije.

– NICE (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence*), koje u ovom slučaju predstavlja svojevrsni zlatni standard za racionalno ordiniranje IPP-a u svakodnevnoj praksi. Vodeći se potonjima, za liječenje teškog erozivnog gastritisa preporučuje se terapija punom dozom IPP-a tijekom osam tjedana, nakon čega će možda biti potrebno i dugotrajno nastaviti punu terapijsku dozu s ciljem održavanja. Ako inicijalno liječenje punom dozom nije bilo uspješno, može se provesti liječenje dvostrukom dozom istog lijeka također tijekom osam tjedana ili punom dozom drugog predstavnika iz skupine IPP-a (uzimajući u obzir moguće interakcije s drugim lijekovima te samu kliničku situaciju individualnog bolesnika). Za GERB je potrebno uvesti terapiju punom dozom tijekom četiri do osam tjedana. Ako simptomi perzistiraju nakon provedene terapije, tada se može propisati niža doza održavanja te ponuditi pacijentu mogućnost da lijek uzima samo prema potrebi (*on demand*) u nižoj dozi. U slučaju perzistencije simptoma unatoč adekvatno provedenoj terapiji, valja razmotriti i opciju upućivanja bolesnika na kontrolnu ezofagogastroduodenoskopiju. Za simptome dispepsije bez dokazanog patološkog supstrata preporučuje se terapija punom dozom IPP-a tijekom četiri tjedna. Ako simptomi perzistiraju nakon provedenog liječenja, može se

Tablica 1. Inhibitori protonске pumpe registrirani na hrvatskom tržištu [ref. 3]

ATK šifra	Generičko ime lijeka	Tvorničko ime lijeka	Nositelj odobrenja	Formulacija lijeka	Doza lijeka / mg
A02BC01	omeprazol	Omezol	Farmal	želučanootporne kapsule	20
		Ortalox	Jadran galenski laboratorij	želučanootporne kapsule	10 20
		Ortanol	Sandoz	želučanootporne tvrde kapsule	20
		Target Plus	Belupo	želučanootporne tvrde kapsule	20
		Ultop	Krka	želučanootporne tvrde kapsule	10 20 40
A02BC02	pantoprazol	Pantoprazol Alkaloid	Alkaloid	želučanootporne tablete	20 40
		Pantoprazol Aptapharma	Apta Medica Internacional	prašak za otopinu za injekciju/infuziju	40
		Pantoprazol PharmaS	PharmaS	želučanootporne tablete	20 40
		Pantoprazol Sandoz	Sandoz	prašak za otopinu za injekciju	40
		Acipan	Sandoz	želučanootporne tablete	20 40
		Acipan S	Sandoz	želučanootporne tablete	20
		Pantoloc Control	Takeda	želučanootporne tablete	20
		Protizole	Mylan	želučanootporne tablete	20 40
		Zipantola	Pliva	želučanootporne tablete	20 40
		Zipantola Protect	Pliva	želučanootporne tablete	20
		Controloc	Takeda	želučanootporne tablete	20 40
		Controloc Control	Takeda	želučanootporne tablete	20
		Somac Control	Takeda	želučanootporne tablete	20
		Apazol A	Mibe Pharmaceuticals	želučanootporne tablete	20 40
		Nolpaza	Krka	želučanootporne tablete	20 40
		Nolpaza Control	Krka	prašak za otopinu za injekciju	40
		Pantozol Control	Takeda	želučanootporne tablete	20
		Zoltex	Belupo	želučanootporne tablete	20 40
		Zoltex	Belupo	prašak za otopinu za injekciju	40
		Zoprax	Jadran galenski laboratorij	želučanootporne tablete	20 40
A02BC03	lanzoprazol	Lanzul S	Krka	želučanootporne kapsule	15
		Lanzul	Krka	tvrde kapsule	30
		Larona	Jadran galenski laboratorij	želučanootporne kapsule	15 30
A02BC04	esomeprazol	Emanera	Krka	želučanootporne kapsule	20 40
		Nexium	AstraZeneca	želučanootporne tablete	20 40
		Nexium	AstraZeneca	prašak za otopinu za injekciju/infuziju	40
		Nexium Control	GlaxoSmithKline	želučanootporne tablete	20
A02BC05	rabeprazol	Ares	Sandoz	želučanootporne tablete	20 10
		Zulbex	Krka	želučanootporne tablete	10 20
		Zulbex	Krka	želučanootporne tablete	10 20

**Tablica 2.** Najčešće upotrebljavanje doze pojedinačnih predstavnika inhibitora protonске pumpe

Inhibitor protonске pumpe	Puna / standardna doza	Niža / on demand doza	Dvostruka doza
esomeprazol	40 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno	40 mg dva puta dnevno
lansoprazol	30 mg jednom dnevno	15 mg jednom dnevno	30 mg dva puta dnevno
omeprazol	40 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno	40 mg dva puta dnevno
pantoprazol	40 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno	40 mg dva puta dnevno
rabeprazol	20 mg jednom dnevno	10 mg jednom dnevno	20 mg dva puta dnevno

ponovno uvesti terapija nižom dozom lijeka. Također, uputno je savjetovati bolesnika da lijek ne mora uzimati kontinuirano, nego ga može uzimati i povremeno, prema potrebi<sup>7</sup>. Ako nije postignut zadovoljavajući odgovor na terapiju, može se razmotriti i uvođenje medikamena iz skupine antagonista H<sub>2</sub>. Svakako je kod takvih bolesnika preporučljivo provesti i testiranje na *Helicobacter pylori* te ih savjetovati o promjeni životnog stila i načina prehrane.

Jedna od indikacija za propisivanje IPP-a svakako je i liječenje, odnosno prevencija relapsa želučanog i duodenalnog ulkusa. Kod verificiranog ulkusa želuca ili duodenuma potrebno je provesti terapiju IPP-om u punoj dozi tijekom osam tjedana. Nadalje, u slučaju potvrđene bakterije *Helicobacter pylori* potrebno je provesti i eradikacijsku terapiju (IPP + odgovarajuća antibiotska terapija). Kod pacijenata koji redovno uzimaju nesteroidne antireumatike, potrebno je prekinuti njihovu primjenu kada je to moguće, a ako nije moguće, onda pak valja razmotriti eventualne druge terapijske opcije (npr. primjena paracetamola ili kombinacije paracetamola i tramadola) ili smanjivanje doze nesteroidnih antireumatika. Potrebu za primjenom nesteroidnih antireumatika treba tada redovito evalvirati, minimalno jedanput u šest mjeseci. Ako nije moguć prestanak terapije nesteroidnim antireumeticima u ove skupine bolesnika, potrebno ih je tada uzimati uz nisku dozu IPP-a. Za pacijente koji ne uzimaju navedenu skupinu lijekova, vrijedi pravilo da se provodi terapija ulkusa tijekom osam tjedana u punoj dozi IPP-a. Ako simptomi perzistiraju i nakon provedene terapije, također se preporučuje uzimanje najniže, ali učinkovite doze lijeka ili uzimanje lijeka prema potrebi. Svakako je potrebno isključiti dru-

ge moguće uzroke perzistiranja simptoma, poput i dalje prisutne infekcije bakterijom *Helicobacter pylori*, maligniteta ili, rjeđe, Zollinger-Ellisonovog sindroma.

U slučaju dokazane infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* uz prateće simptome dispepsije ili patološkog supstrata u gornjem gastrointestinalnom sustavu, smjernice nalažu da se provede eradikacija. Svakako je važno napomenuti da se prije testiranja na *Helicobacter pylori* mora obustaviti upotreba IPP-a tijekom minimalno dva tjedna zbog mogućnosti lažno negativnog rezultata. Budući da Republika Hrvatska pripada područjima s visokom rezistencijom na klaritromicin (> 15 %) te da sukladno smjernicama HZZO-a bizmut nije dostupan u prvoj terapijskoj liniji, preporučena prva linija terapije jest četverostruka terapija u vidu IPP + amoksicilin + metronidazol + klaritromicin tijekom 14 dana uz nastavak IPP monoterapije tijekom još 14 dana. Ukoliko se uz potonje ne postigne eradikacija, iduća linija jest četverostruka terapija s bizmutom (IPP + doksiciklin + metronidazol + bizmut) ili četverostruka terapija s levofloksacinom (IPP + amoksicilin + levofloksacin + bizmut) tijekom 14 dana uz nastavak IPP monoterapije tijekom još 14 dana<sup>8</sup>. Povišenje doze IPP-a s pune na dvostruku u slučaju trostruke terapije povećava izgleda za eradikaciju za 6-10 %, no ovo je pitanje još uvijek nerazjašnjeno kod primjene u sklopu četverostruke terapije<sup>9, 10</sup>. U slučaju neuspjeha druge linije liječenja, svi drugi terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem antibiograma i osjetljivosti na određene antibiotike<sup>8</sup>. Kontrola uspjeha terapije provodi se četiri tjedna nakon završetka. Terapiju IPP-om nakon završene eradikacije potrebno je nastaviti u bolesnika s ulkusom želuca i komplici-

ranim ulkusom duodenuma prema ranije navedenim preporukama, dok kod ostalih bolesnika to nije potrebno.

Prevenција ulkusa u bolesnika koji uzimaju nesteroidne antireumatike potrebna je samo kod rizičnih skupina. U rizičnu se skupinu ubrajaju: a) pacijenti iznad 70 godina koji uzimaju veliku dozu acetilsalicilne kiseline; b) pacijenti na dvostrukoј antiagregacijskoј terapiji; c) oni koji imaju peptički ulkus, perforaciju želuca ili krvarenje iz gornjeg

Kontinuirana edukacija, poznavanje aktualnih kliničkih smjernica, bolja i jasnija komunikacija (direktna i preko medicinske dokumentacije) između bolničkih specijalista, liječnika obiteljske medicine i samog bolesnika te redovita reevalvacija terapijske potrebe od neizmjerne su važnosti jer skupno rezultiraju propisivanjem lijeka u ispravnoj indikaciji, tijekom adekvatnog perioda i u potrebnoj dozi.

gastrointestinalnog trakta u ranijoj anamnezi te d) pacijenti koji uzimaju i druge skupine lijekove koji mogu povećati mogućnost krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta (poput oralnih kortikosteroida i oralnih antikoagulanasa)<sup>11</sup>.

Ako ne postoji niti jedan od navedenih rizičnih čimbenika, nije potrebna primjena IPP-a u svrhu profilakse, u suprotnom se preporučuje niža doza IPP-a za vrijeme primjene nesteroidnih antireumatika, a za pretpostaviti je da će se raditi o dugotrajnoj primjeni.

IPP se koristi u svrhu kontroliranja hipersekrecije želučane kiseline u sklopu Zollinger-Ellisonovog sindroma. Doza lijeka je individualna za svakog pacijenta, a cilj je suprimirati bazalno lučenje kiseline (engl. *basal acid output*) ispod 10 mEq/h u trenutku neposredno pred primjenu sljedeće doze lijeka za nekomplikirane slučajeve, dok je za Zollinger-Ellisonov sindrom u sklopu multiple endokrine neoplazije tipa 1 željena razina ispod 5 mEq/h<sup>12</sup>. Za ovu je indikaciju određivanje same doze IPP-a u ingerenciji specijalista gastroenterologa, a lijek se mora primjenjivati kontinuirano u individualiziranoj dozi.

## NAJČEŠĆE ZABLUDE I DILEME U KLINIČKOJ PRAKSI

U ovom će odlomku kroz prikaze slučajeva biti demonstrirane neke od najčešćih zabluda i dilema u kliničkoј praksi koje rezultiraju neracionalnim propisivanjem IPP-a:

– Je li indicirano uvođenje IPP-a kod 45-godišnje bolesnice koja će zbog egzacerbacije bronhalne astme tjedan dana uzimati metilprednizolon tablete u dozi od 32 mg/dan? Ne, kratkotrajna upotreba sistemske kortikosteroidne terapije ne zahtijeva gastroprotekciju. Čak i kod dugotrajne potrebe za sistemskom kortikosteroidnom terapijom valja prosuditi postoji li uopće potreba za uvođenjem IPP-a. O racionalnoj gastroprotekciji možemo eventualno govoriti ako je uvedena u osoba starije životne dobi, osoba s gastroduodenalnim ulkusom, krvarenjem iz probavnog trakta ili gastroduodenalnom perforacijom u ranijoj anamnezi te u bolesnika koji u kroničnoj terapiji uzimaju i antikoagulanse, antitrombocitne lijekove i/ili nesteroidne antireumatike i/ili bolesnika s ozbiljnim komorbiditetima poput, primjerice, uznapredovane maligne bolesti i sl.<sup>13</sup>.

– 61-godišnjem bolesniku, s anamnezom preosjetljivosti tipa I na acetilsalicilnu kiselinu, uveden je klopidogrel u dozi od 75 mg/dan kao alternativni peroralni antitrombocitni lijek s ciljem sekundarne prevencije. Je li liječnik obiteljske medicine ispravno postupio kada je ovom bolesniku uveo IPP zbog navedenog? Ne, ako je uzimanje klopidogrela bio jedini rizični čimbenik u ovom slučaju. O gastroprotekciji kod osoba na kroničnoj antitrombocitoј terapiji možemo razmišljati ako su starije životne dobi, u bolesnika s gastroduodenalnim ulkusom, krvarenjem iz probavnog trakta ili gastroduodenalnom perforacijom u ranijoj anamnezi, onih koji u kroničnoj terapiji uzimaju još i sistemske kortikosteroide, antikoagulanse, nesteroidne antireumatike i/ili dvoјnu antitrombocitnu terapiju<sup>11</sup>. Povrh potošnjeg, ovdje valja imati na umu kako u osoba koje uzimaju klopidogrel u kroničnoj terapiji, omeprazol vjerojatno nije idealan izbor jer se antitrombocitni učinak klopidogrela potencijalno može umanjiti zbog omeprazolova inhibitornog djelovanja na CYP2C19, stoga bi ovdje prednost treba-



lo dati drugom IPP-u ako postoji indikacija za njegovo uvođenje<sup>14, 15</sup>.

Nadalje, u pacijenata koji u kroničnoj terapiji uzimaju direktni oralni antikoagulans (NOAK) ili varfarin (antagonist vitamina K), potrebu za propisivanjem konkomitantnog IPP-a valja također razmotriti u onih s gastroduodenalnim ulkusom, krvarenjem iz probavnog trakta ili gastroduodenalnom perforacijom u ranijoj anamnezi te bolesnika koji svakodnevno uzimaju antitrombocitne lijekove, sistemske kortikosteroide, odnosno nesteroidne antireumatike u terapiji<sup>16</sup>. Valja napomenuti kako postoji mogućnost interakcije (iako je klinička važnost upitna) između varfarina i IPP-a, stoga u slučaju njegova uvođenja isprva može biti potreban nešto redovitiji terapijski monitoring (kontrola INR-a)<sup>15</sup>.

– 57-godišnjoj bolesnici koja je hospitalizirana zbog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (hemodinamski stabilna, kardijalno kompenzirana) uveden je odmah na terapijsku listu IPP kao profilaksa stres-ulkusa. Je li uvođenje IPP-a bilo terapijski opravdano u ovom slučaju? Ne, uvođenje IPP-a nije opravdano u ovom slučaju ako je infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (uz hemodinamsku stabilnost, kardijalnu kompenziranost) bio jedini „rizični faktor“ zbog kojeg se liječnik odlučio na potonje. Rizik za razvoj stres-ulkusa povećan je kod koagulopatije ( $< 50 \times 10^9/L$  trombocita, INR  $> 1,5$ , parcijalno tromboplastinsko vrijeme  $> 2 \times$  produljeno), kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji  $> 48$  h, onih s traumatskom ozljedom mozga (GCS  $< 10$ ) i/ili kralježnične moždine, termalnih ozljeda/opekline (BSA  $> 35\%$ ), septičnih, hemodinamski nestabilnih (šok), hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja  $> 7$  dana, kod traume/politraume ISS  $> 15$ , pacijenata sa signifikantnom jetrenom ili renalnom insuficijencijom, odnosno transplantiranih te pacijenata koji trebaju dugoročnu terapiju nesteroidnim anti-reumaticima i/ili kortikosteroidima u visokim dozama i onih s gastroduodenalnim ulkusom, krvarenjem iz probavnog trakta ili gastroduodenalnom perforacijom u recentnoj ranijoj anamnezi (unutar godinu dana). Ako su prisutni potonji rizični faktori, tada je racionalno razmotriti uvođenje IPP-a u profilaksi stres-ulkusa, iako još uvijek ne postoje jasni, tj. jednoznačni dokazi iz velikih

randomiziranih kliničkih studija za sve nabrojane indikacije<sup>17, 18</sup>.

Nepotrebni dodavanjem IPP-a na terapijsku listu za vrijeme hospitalizacije i/ili u pacijentovu kroničnu terapiju izvan indikacije, povećava se, osim direktnih te indirektnih neopravdanih troškova u zdravstvenom sustavu, i broj potencijalnih interakcija između medikamena, a time dodatno i učestalost te ozbiljnost mogućih nuspojava. Nadalje, zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH (npr. azolskih antimikotika, lijekova za liječenje HIV-a, erlotiniba)<sup>3</sup>.

#### POTENCIJALNI NEŽELJENI UČINCI DUGOTRAJNE PRIMJENE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Sukladno dostupnoj medicinskoj literaturi, deficit vitamina B12 i željeza, hipomagnezemija, smanjena mineralna gustoća kostiju i povišeni rizik za frakture, *Clostridium difficile* i druge gastrointestinalne infekcije, pneumonija, polipi želuca, demencija te tubulointersticijski nefritis navode se kao potencijalni neželjeni učinci dugotrajnije primjene inhibitora protonske pumpe<sup>6, 19–22</sup>. U ovom će odlomku stoga biti pružen pregled potencijalnih mehanizama kojima bi inhibitori protonske pumpe mogli dovesti do ovih neželjenih učinaka njihove dugotrajne primjene, a bit će iznesen i kritički osvrt na kvalitetu objavljenih dokaza vodeći se principima medicine utemeljene na dokazima.

Budući da dugotrajna upotreba IPP-a dovodi do redukcije lučenja želučane kiseline i porasta pH, otežava se aktivacija pepsinogena u pepsin. Potonji je potreban za raskidanje veze između proteina i vitamina B12 u ingestiranoj hrani jer bi se vitamin B12 (budući da je osjetljiv na kiseli medij), nakon odvajanja, trebao u želucu povezati s glikoproteinom R te tako transportirati do tankog crijeva. U tankom crijevu dolazi pak do digestije glikoproteina R djelovanjem pankreasnih enzima, a potom se vitamin B12 veže na intrinzični faktor (IF) te u konačnici dolazi do njegove apsorpcije na razini terminalnog ileuma. Uzevši u obzir prethodno navedeno, razvile su se špekulacije o mo-

gućoj poveznici deficita vitamina B12 i dugotrajne primjene IPP-a<sup>20</sup>. Slično tome, supresijom lućenja želućane kiseline smanjuje se i stupanj redukcije/pretvorbe Fe<sup>3+</sup> u Fe<sup>2+</sup>, a time potom i razina apsorpcije željeza na razini tankog crijeva<sup>20</sup>. Iako su u literaturi objavljene svojevršne (relativno slabije) povezanosti između dugotrajne primjene IPP-a i deficita vitamina B12 te željeza, možemo reći kako zasad ne postoji jednoznačnih dokaza adekvatne kvalitete na ovu temu, a ponajviše s obzirom na nedostatak relevantnih randomiziranih kliničkih istraživanja<sup>23–26</sup>. Valja napomenuti kako je rizik za klinički znaćajan deficit ovih mikronutrijenata vjerojatno viši u starijih bolesnika s obzirom i na već određeni stupanj prisustva atrofićnog gastritisa<sup>21</sup>.

Potencijalni razvoj hipomagnezemije zbog dugotrajne primjene IPP-a objašnjava se deterioranim stupnjem apsorpcije ovog minerala u probavnom sustavu. Čini se kako je pasivni transport magnezija intaktan, međutim poremećen je aktivni transport jer inhibitori protonске pumpe smanjuju afinitet TRPM6/7 kanala za magnezij u crijevima. Rizik za razvoj hipomagnezemije dodatno se povećava u onih bolesnika starije životne dobi, ženskog spola, onih s reduciranom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju medikamente koji mogu dodatno potencirati hipomagnezemiju (npr. diuretici Henleove petlje, tiazidni diuretici, digoksin, citostatici)<sup>21, 27</sup>. Ipak važno je istaknuti kako se dosadašnja saznanja o ovoj povezanosti baziraju pretežno na prikazima/serijama slučajeva te heterogenim opservacijskim istraživanjima, a ne na prospektivnim intervencijskim randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima adekvatnog uzorka te niske razine pristranosti, kakva su potrebna za donošenje validnih i konaćnih zaključaka u medicini<sup>28</sup>. Želućana kiselina pospješuje solubilnost kalcijevih soli unesenih prehranom (npr. kalcijeva karbonata) te time potiče otpuštanje ioniziranog kalcija, a pridonosi i stupnju sveukupne apsorpcije kalcija u tankom crijevu. Iako je mehanizam još uvijek upitan i nerazjašnjen, nagađalo se kako dugotrajna primjena IPP-a može tako rezultirati smanjenom apsorpcijom kalcija, a hipokalcemija dalje dovesti do pojaćanog lućenja paratiroidnog hormona (PTH)

ćime se pak pojaćava reapsorpcija kosti. Nadalje, neki su autori isticali i dodatnu mogućnost da se zbog potencijalnog ijatrogenog deficita vitamina B12 smanjuje aktivnost osteoblasta, a zbog povišene razine homocisteina narušava i umreženost kolagena. Špekuliralo se stoga da potonje sveukupno u konaćnici može dovesti do smanjenja mineralne gustoće kostiju (moguće osteopenije/osteoporozе) te povećanog rizika za frakture<sup>20, 21</sup>. Međutim, još uvijek ne možemo govoriti o jasnoj i neupitnoj povezanosti između dugotrajne primjene IPP-a i smanjene mineralne gustoće kostiju te posljedićnog rizika za frakture jer su dosad objavljena istraživanja na ovu temu dominantno bila retrospektivna, kohortna ili presjećna, a ni njihovi rezultati nisu bili uvijek jednoznaćni te je povezanost, kada je i dokazana, bila relativno slaba i većinom uz nepostojan doza-ućinak odgovor<sup>29–32</sup>.

Budući da su *Salmonella*, *Campylobacter* te vegetativna forma *Clostridium difficile* acidolabilne bakterije, smatra se kako bi supresija lućenja klorovodićne kiseline i posljedićni porast želućanog pH, uslijed dugotrajnije primjene IPP-a, mogli pogodovati razvoju gastrointestinalnih infekcija ovim patogenima<sup>19</sup>. Postoje i hipoteze o tome kako inhibitorima protonске pumpe prouzroćeno bakterijsko prerastanje tankog crijeva (engl. *small intestinal bacterial overgrowth*; SIBO) povećava luminalnu koncentraciju nekonjugiranih žućnih kiselina, što može rezultirati konverzijom spora *Clostridium difficile* u vegetativnu formu koja lući toksin. Nadalje, naravno valja istaknuti i potencijalni utjecaj alteracije crijevne mikrobiote nakon višetjednog/mjesećnog uzimanja IPP-a<sup>22</sup>. Brojna opservacijska istraživanja, kao i metaanalize opservacijskih studija, obznanili su povezanost između primjene IPP-a i razvoja infekcije bakterijom *Clostridium difficile* u bolnićkim uvjetima<sup>33, 34</sup>. Međutim, za donošenje finalnog suda o jasnoj i klinićki znaćajnoj povezanosti od velike je važnoći provođenje budućih relevantnih prospektivnih te posebice randomiziranih klinićkih istraživanja<sup>35</sup>. Hospitaliziranim bolesnicima koji su i ovako pod povećanim rizikom za razvoj infekcije bakterijom *Clostridium difficile* (npr. bolesnici na širokospektralnim antibioticima), zasigurno ne bi trebalo uvoditi IPP bez jasne indikacije, dok bi u



slučaju 'granične' indikacije/potrebe za antisekretornom terapijom prednost trebalo dati antagonistima receptora H<sub>2</sub> (npr. famotidin) zbog manjeg pridruženog rizika za razvoj potonjih gastrointestinalnih infekcija<sup>36, 37</sup>.

U posljednje se vrijeme dosta raspravljalo i o potencijalnoj povezanosti između primjene IPP-a i povećanog rizika za respiratorne infekcije/pneumoniju. Zna se kako primjena IPP-a dovodi do hipoklorhidrije i posljedičnog porasta pH-vrijednosti intragastrično te u donjem dijelu jednjaka intraluminalno. Uzevši u obzir potonje, postoje nagađanja kako to pospješuje bakterijsku kolonizaciju u gornjem dijelu probavnog trakta koja pak može dalje progredirati te u konačnici potencijalno dovesti i do translokacije i/ili mikroaspiracije bakterija u pluća, što onda rezultira infekcijom. Drugo je ponuđeno objašnjenje bila i mogućnost da ova skupina medikamenata eventualno suprimira funkciju neutrofila, što bi bio razlog za nešto češću pojavnost bakterijskih infekcija<sup>6, 19–22</sup>. Pojedine opservacijske studije (niska razina dokaza) te metaanalize koje su se na njima temeljile (visoka razina heterogenosti), ustanovile su povezanost između primjene IPP-a i nešto većeg rizika za pneumoniju, međutim jačina povezanosti, kao i klinički značaj ovog rezultata su upitni<sup>38, 42</sup>. Uzevši u obzir navedeno, zasad ne postoji adekvatnih dokaza za ovu povezanost te su stoga potrebne daljnje velike dugoročne prospektivne opservacijske studije te, naravno, randomizirana klinička istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnila ova kontroverzija.

Blaga do umjerena hipergastrinemija fiziološki je odgovor organizma na supresiju lučenja želučane kiseline uslijed dugotrajne upotrebe IPP-a. Posljedično može dovesti do hiperplazije parijetalnih stanica te time i povećanog rizika za razvoj hiperplastičnih polipa fundusa želuca, međutim njihov je tijek pretežno benignan te se nakon prestanka uzimanja ovih antihipersekretornih medikamenata postiže i regresija. Nadalje, u odsustvu adekvatno dizajniranih randomiziranih kliničkih ispitivanja ne postoje relevantni i jasni dokazi o eventualnom povećavanju rizika za razvoj malignoma želuca u IPP konzumenata. Ukoliko je ovakva povezanost i bila objavljena, bila je riječ tek o pojedinačnim opservacijskim studijama (nejed-

noznačnost) koje su dokazale nisku razinu povezanosti, a pritom visoku razinu heterogenosti s visokim rizikom od pristranosti (ponajviše zbog niza potencijalnih *confoundera*), što govori u prilog izuzetno niske/upitne kvalitete dokaza na kojima se ne mogu temeljiti zaključci u kliničkoj medicinskoj praksi<sup>21, 43, 44</sup>.

Ideja o potencijalnoj povezanosti između dugotrajne primjene IPP-a i demencije javila se nakon rezultata većih opservacijskih studija Haenisch i sur. te Gomma i sur. (niska razina dokaza) koji su objavili slabu (HR 1,38, odnosno 1,44), ali statistički značajnu povezanost među populacijom IPP konzumenata starije životne dobi<sup>45, 46</sup>. Kao potencijalni mehanizam predloženo je povećanje nakupljanja beta-amiloida u mozgu, moguće kao posljedica direktne inhibicije enzima beta i gama-sekretaze<sup>47</sup>. Međutim, uslijedile su potom opservacijske studije s oprečnim rezultatima, a s obzirom na nejednosmjerne/nejednoznačne povezanosti provedene su i metaanalize opservacijskih studija koje također nisu dokazale statistički značajnu povezanost između dugotrajne primjene IPP-a i demencije<sup>48–50</sup>. Nadalje, velika prospektivna populacijska kohortna studija Graya i sur. također nije pronašla poveznicu između primjene IPP-a i rizika za demenciju, čak niti među bolesnicima s visokom kumulativnom izloženošću<sup>51</sup>. Uzevši u obzir navedeno, malo je vjerojatno da inhibitori protonske pumpe signifikantno povećavaju rizik za razvoj demencije.

Akutni tubulointersticijski nefritis izuzetno je rijetka, ali moguća i opisivana nuspojava IPP-a koja može progredirati i do akutne bubrežne ozljede. Ponegdje se opisuje kako je riječ o idiosinkratskoj reakciji čija etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena, međutim isto tako se ističe i kako se moguće radi o imunološki posredovanoj odgođenoj reakciji na lijek ili pak njegove metabolite, a koja je posredovana limfocitima T<sup>52</sup>.

#### PRINCIPI MINIMIZACIJE PREKOMJERNOG/NERACIONALNOG PROPISIVANJA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

U ovom ćemo odlomku iznijeti neke od principa koji bi, uz uvjet opće implementacije i pridržavanja, mogli rezultirati osjetnom redukcijom prevalencije

prekomjernog i neadekvatnog propisivanja IPP-a. Prvi i najvažniji zasigurno je kontinuirana edukacija zdravstvenih djelatnika te napredak kvalitete komunikacije između bolničkih specijalista koji indiciraju lijek te liječnika obiteljske medicine koji u konačnici izdaju recept za potonji. Stoga bi u svakom otpusnom pismu i/ili nalazu trebalo jasno naglasiti zbog koje se indikacije uvodi novi lijek te u kojoj dozi i kroz koji vremenski period. Nadalje, ako je potrebno, valja navesti i upute za postupno ukidanje pojedinog medikamenta ili princip reevalvacije potrebe za njegovom daljnjom primjenom nakon prolaska određenog vremenskog razdoblja, a ovisno o indikaciji.

Jedan od najčešćih razloga za propisivanje IPP-a jest dispepsija. Međutim, valja napomenuti kako promjena životnih navika (npr. modifikacija prehrambenih navika, redukcija tjelesne mase, prestanak pušenja, redukcija stresa), koja bi u ovom slučaju trebala biti inicijalni terapijski korak, može ponekad polučiti i dostatnom ili pak relativno zadovoljavajućom sanacijom dispeptičnih tegoba<sup>53</sup>. Ako se uz unaprjeđenje stila života i modifikaciju životnih navika ne postigne regresija ovih tegoba, tada zasigurno valja razmotriti potrebu za uvođenjem antisekretornih lijekova. Antagonisti receptora H<sub>2</sub> (npr. famotidin) dolaskom IPP-a na tržište neopravdano su pali u drugi plan te ih mnogi često smatraju signifikantno inferiornijom terapijskom opcijom, što je također još jedna svojevrsna zabluda u kliničkoj praksi. Oni, sukladno smjernici, zapravo jesu inicijalna i često dostatna medikamentna terapijska linija za osjetan broj naših bolesnika sa simptomima dispepsije, GERB-a, odnosno hipersekrecije želučane kiseline. Pridržavanje potonjim principima također bi zasigurno značajno reduciralo stopu neracionalnog propisivanja IPP-a u kliničkoj praksi.

Kada postoji indikacija za propisivanje IPP-a, interval primjene treba biti najkraći mogući uz najmanju moguću dozu koja će polučiti željenim terapijskim uspjehom. Redovita evaluacija bolesnika s ciljem ažurnog prekida ove antisekretorne terapije (čim se za to ukaže mogućnost) iznimno je važna i također pripada domeni racionalne farmakoterapije i njezinih načela. Neki principi uspješnog *deprescribinga* koje Woodward ističe u

svom članku jesu: pregledavanje bolesnikove aktualne terapije, identificiranje lijekova koji se potencijalno mogu ukinuti, zamijeniti ili im se doza može reducirati, planiranje režima *deprescribinga* u suradnji s bolesnikom te redovite evaluacije bolesnikova stanja i njegove terapije uz pružanje *suporta* s ciljem održavanja *compliancea*<sup>54</sup>. Bolesnike također treba informirati kako se kod prekida IPP-a može javiti kratkotrajno i prolazno pogoršanje simptoma (engl. *acid rebound effect*), što često nije ekvivalent povratka simptomatologije osnovne bolesti zbog koje je lijek bio uveden. U slučaju potonjeg bolesnik bi trebao dobiti preporuku da zatraži konzultaciju s liječnikom (koji će prosuditi radi li se o *acid rebound* efektu ili je uzrok simptoma nešto drugo), a nipošto ne bi trebao na svoju ruku odmah ponovno započeti terapiju<sup>55</sup>. Za istaknuti je kako bi ovakva minimizacija neracionalnog propisivanja IPP-a zasigurno odrazila i farmakoterapijski, farmakoekonomski te farmakovigilancijski benefit, o čemu je već bilo govora ranije.

## ZAKLJUČAK

Neracionalnost u propisivanju, svojevrsne zablude u kliničkoj praksi, zadovoljavajući sigurnosni profil, kao i dostupnost lijeka te niska cijena pakiranja, zajednički su pridonijeli visokoj stopi neracionalnog i neadekvatnog propisivanja IPP-a u kliničkoj praksi. Kontinuirana edukacija, poznavanje aktualnih kliničkih smjernica, bolja i jasnija komunikacija (direktna i preko medicinske dokumentacije) između bolničkih specijalista, liječnika obiteljske medicine i samog bolesnika te redovita reevaluacija terapijske potrebe od neizmjerne su važnosti jer skupno rezultiraju propisivanjem lijeka u ispravnoj indikaciji, tijekom adekvatnog perioda i u potrebnoj dozi. Stoga će ovaj pregled opravdanih indikacija za propisivanje, najčešćih zabluda u kliničkoj praksi te potencijalnih rizika neadekvatne dugotrajne primjene IPP-a barem dijelom pridonijeti minimizaciji stope njihova neracionalnog i neadekvatnog propisivanja, što će u konačnici, nadamo se, dugoročno gledajući, polučiti osjetan farmakoterapijski, farmakoekonomski i farmakovigilancijski benefit.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:132–9.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 2017;11: 27–37.
3. Mediatly Baza Lijekova [Internet]. Ljubljana: Inhibitori protonске pumpe [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://mediately.co/hr/atcs/A02BC/Inhibitori-protonске-pumpe>.
4. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25–25.
5. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
6. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* 2018;10:2042098618809927.
7. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management, c2023 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>.
8. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;2022:327745.
9. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553–62.
10. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of Helicobacter pylori infection? *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:546–7.
11. NHS West Essex Clinical Commissioning Group [Internet]. London: Proton Pump Inhibitors (PPIs) and antiplatelet therapy. Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection, c2023 [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3033-ppi-advisory-guidance-on-when-to-initiate-with-antiplatelet-therapy/file>.
12. Metz DC, Strader DB, Orbuch M, Koviack PD, Feigenbaum KM, Jensen RT. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:597–610.
13. NHS West Essex Clinical Commissioning Group [Internet]. London: Proton Pump Inhibitors (PPIs) and corticosteroids. Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection, c2023 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3341-ppi-advisory-guidance-on-when-to-initiate-with-corticosteroid-for-gastro-protection/file>.
14. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:17–21.
15. IBM Micromedex [Internet]. Drug Interactions, c2023 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDdefaultActionId/evidenceexpert>ShowDrugInteractionsResults>.
16. NHS West Essex Clinical Commissioning Group [Internet]. London: Proton Pump Inhibitors (PPIs) and anticoagulants. Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection, c2023 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://westessexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3340-ppi-advisory-guidance-on-when-to-initiate-for-gastro-protection/file>.
17. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, Cook DJ. Stress Ulcer Prophylaxis. *Crit Care Med* 2016;44:1395–405.
18. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;368:6722.
19. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:182–96.
20. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie* 2021;76:13–21.
21. Mikolašević I, Orlić L, Mavrincac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V et al. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonске pumpe. *Med Flum* 2016;52:148–56.
22. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc* 2018;93:240–6.
23. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:125–33.
24. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA* 2013;310:2435–42.
25. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology* 2017;152:821–9.
26. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019;285:205–14.
27. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553–6.
28. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:17788.
29. Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:414–23.
30. Liu J, Li X, Fan L, Yang J, Wang J, Sun J et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci* 2019;218:213–23.
31. Hoff M, Skovlund E, Skurtveit S, Meyer HE, Langhammer A, Sjøgaard AJ et al. Proton pump inhibitors and fracture risk. The HUNT study, Norway. *Osteoporos Int* 2020;31: 109–18.

32. Wang L, Li M, Cao Y, Han Z, Wang X, Atkinson EJ et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep* 2017;7:5527.
33. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm* 2021;12:3439.
34. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:6500–6515.
35. Bauer SR, O'Malley P. Withholding Proton Pump Inhibitors to Prevent Recurrent Clostridium difficile: Time for a Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:791.
36. Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofti Y, Ahmed M, Cadavona JJ et al. Comparison of the Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2017;11:781–8.
37. Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y et al. 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;35:1325–30.
38. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337–44.
39. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120–8.
40. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:0128004.
41. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 2014;174:564–74.
42. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2020;32:292–9.
43. 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;12:010623.
44. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1706–19.
45. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419–28.
46. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–6.
47. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013;8:58837.
48. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:14422.
49. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U, Kamal S, Khan M, Khan Z et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol* 2020;115:671–8.
50. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, Fathallah J, Dasari C, Chandrasekhar VT et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus* 2020;33:41.
51. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:247–53.
52. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597–604.
53. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle-Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:317–22.
54. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323–8.
55. Marks DJB. Time to halt the overprescribing of proton pump inhibitors. *Clinical Pharmacist* 2016;8:10.