

Сердечно-сосудистый риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы

Трухан Д.И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Омск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Трухан Дмитрий Иванович*, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее эффективными препаратами для лечения кислото-зависимых заболеваний. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений при долгосрочной антитромботической терапии и длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Цель обзорной статьи — изложить и проанализировать данные международных и национальных исследований о наличии сердечно-сосудистого риска при длительном применении ИПП.

Материал и методы. При подготовке статьи использованы материалы из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, Scopus и e-library.ru с 2013 по 2025 годы с использованием ключевых слов: ингибиторы протонной помпы, сердечно-сосудистый риск, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт, нарушения ритма, рабдомиолиз.

Результаты. В текущем десятилетии опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между длительным применением ИПП и рядом заболеваний/состояний, в том числе описан сердечно-сосудистый риск при их приеме. Данные, представленные в обзоре, позволяют предполагать наличие возможной

связи длительного приема ИПП с развитием инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, инсульта и нарушений ритма.

Заключение. Повышение осведомленности врачей и пациентов о правильном использовании ИПП и знание о побочных эффектах длительной терапии позволят оптимизировать применение данных препаратов в реальной клинической практике, особенно у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, сердечно-сосудистый риск, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт, нарушения ритма, рабдомиолиз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.02.2026

Принята: 04.05.2026



Для цитирования: Трухан Д.И. Сердечно-сосудистый риск при длительном применении ингибиторов протонной помпы. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2026; 14(50): 48-56. DOI: 10.24412/2311-1623-2026-50-48-56

Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors

Trukhan D.I.

Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia.

AUTHOR

Dmitry I. Trukhan, PhD, MD, Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective drugs for the treatment of acid-dependent diseases. From gastroenterological practice, PPIs are being actively introduced into other specialties, particularly cardiology and rheumatology, where they are used to protect the gastrointestinal mucosa and prevent gastrointestinal bleeding during long-term antithrombotic therapy and long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Objective of this review is to present and analyze data from international and national studies on the presence of cardiovascular risk with long-term PPI use.

Material and methods. The article uses materials from peer-reviewed articles published in PubMed, Scopus, and e-library.ru from 2013 to 2025 using the keywords: proton pump inhibitors, cardiovascular risk, myocardial infarction, arterial hypertension, stroke, arrhythmias, rhabdomyolysis.

Results. In the current decade, a number of international reviews have been published examining the associations between long-term PPI use and a range of diseases/conditions, including the cardiovascular risk associated with their use. The data presented in the review suggest a

possible association between long-term PPI use and the development of myocardial infarction, arterial hypertension, stroke, and cardiac arrhythmias.

Conclusion. Increasing awareness among physicians and patients about the appropriate use of PPIs and knowledge of the adverse effects of long-term therapy will optimize the use of these drugs in real clinical practice, especially in comorbid patients with cardiovascular disease.

Keywords: proton pump inhibitors, cardiovascular risk, myocardial infarction, arterial hypertension, stroke, arrhythmias, rhabdomyolysis.

Conflict of interest: none declared.

Received: 27.02.2026

Accepted: 04.05.2026

For citation: Trukhan D.I. Cardiovascular risk with long-term use of proton pump inhibitors. International Heart and Vascular Disease Journal. 2026; 14(50): 48-56. DOI: 10.24412/2311-1623-2026-50-48-56

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АДМА — асимметричный диметиларгинин
ВОС — внезапная остановка сердца
ДИ — доверительный интервал
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИИ — ишемический инсульт
ИМ — инфаркт миокарда
ИПП — ингибиторы протонной помпы
КРС — коэффициент риска сообщений
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС — острый коронарный синдром
ОР — отношение рисков/относительный риск
ОШ — отношение шансов

СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
COP — скорректированное отношение рисков
COШ — скорректированное отношение шансов
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССР — сердечно-сосудистый риск
ХБП — хроническая болезнь почек
ФП — фибрилляция предсердий
DAPT — двойная антиагрегантная терапия
DDAH — диметиларгинин
диметиламиногидролаза
MACE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события
NO — оксид азота
NOS — синтазы оксида азота

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре хронической неинфекционной патологии взрослого населения и являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран. В Российской Федерации, по данным Росстата¹ в 2023 году общее число умерших по причине, связанной с болезнями системы кровообращения, составило 814,4 тыс. человек, что соответствует 46 % всех случаев.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) рассматриваются в качестве наиболее эффективных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний. В последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [1]. Из гастроэнтерологической практики ИПП активно внедряются и в другие специальности, в частности в кардиологию и ревматологию, где применяются с целью защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предупреждения желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при долгосрочной анти тромботической терапии и длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

С момента появления на фармацевтическом рынке первого ИПП омепразола (1988 г.) в течение продолжительного периода времени ИПП считались безопасными препаратами при краткосрочном и длительном использовании [2]. Однако, в современных клинических рекомендациях отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития побочных эффектов. В последние годы опубликован ряд зарубежных обзоров, в которых рассматриваются связи между ИПП и рядом заболеваний/состояний, где в том числе затрагивается вопрос о возможной ассоциации приема ИПП с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Цель обзорной статьи — изложить и проанализировать данные международных и национальных исследований о возможном наличии сердечно-сосудистого риска (ССР) при длительном применении ИПП.

Материал и методы

При подготовке статьи использованы материалы из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, Scopus и e-library.ru с 2013 по 2025 г. с использова-

нием ключевых слов: ингибиторы протонной помпы, сердечно-сосудистый риск, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт, нарушения ритма сердца, рабдомиолиз.

Результаты

Ингибиторы протонной помпы и общий сердечно-сосудистый риск

Повышенный ССР при длительном приеме ИПП может быть связан с рядом факторов: повышением уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме, снижающей выработку оксида азота (NO) в сосудах за счет конкурентного ингибирования фермента синтазы оксида азота (NOS) [3]; эндотелиальной дисфункцией, гипомагниемией и гипокальциемией, снижением уровня витаминов С и В12 [4, 5]. Следствием длительного применения ИПП может быть дисфункция эндотелиальных клеток, ускорение эндотелиального старения, усиление окислительного стресса, гипервоспаление и преждевременное старение сосудов [6]. Примеры этой взаимосвязи показаны в ряде исследований.

Так, в американском исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) с участием 4436 участников, у пациентов, принимавших ИПП [7], чаще отмечалась гипомагниемия ($\leq 0,75$ ммоль/л) (отношение рисков (ОР) 1,24; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,44), в дальнейшем за 5-летний период наблюдения произошло 684 случая ССЗ. У принимавших ИПП был отмечен более высокий риск ССЗ (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,10–1,57), чем у тех, кто не применял ИПП.

В ретроспективном тайландском когортном исследовании с участием 3928 пациентов, принимавших ИПП и 3928 пациентов, принимавших H_2 -гистаминоблокаторы [8], была установлена связь приема ИПП с ССЗ (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,40–2,20), ишемическим инсультом (ИИ) (ОР 3,53; 95 % ДИ 2,21–5,64) и заболеваниями периферических сосудов (ОР 17,07; 95 % ДИ 13,82–76,25) по сравнению с приемом H_2 -гистаминоблокаторов. Связь между ИПП и каждым результатом была значимой с коэффициентом постоянного приема лекарств более 50 %. Кроме того, связь между ИПП и заболеваниями системы кровообращения была устойчивой к неучтенным факторам (например, курению и алкоголю).

Китайско-американское проспективное когортное исследование [9] доказало связь между регулярным применением ИПП и сердечно-сосудистыми исходами (было выявлено 459 207 участников без ССЗ). За период наблюдения более 8 лет уче-

¹ Росстат. Режим доступа: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wum_Man_2024.pdf Дата обращения 30.12.2025

ные зарегистрировали 26346 случаев ССЗ (включая 13749 случаев ишемической болезни сердца (ИБС), 4144 случая инсульта, 5812 случаев фибрилляции предсердий (ФП), 1159 случаев сердечной недостаточности (СН) и 4206 случаев венозной тромбоэмболии). Полностью скорректированные отношения рисков (COP) у принимавших ИПП были повышены сравнению с лицами, не принимавшими ИПП, и отмечены для всех случаев ССЗ (COP 1,44; 95% ДИ 1,39–1,50), для ИБС (COP 1,65; 95% ДИ 1,57–1,74), для инсульта (COP 1,21; 95% ДИ 1,09–1,33), для ФП (COP 1,17; 95% ДИ 1,08–1,28) для СН (COP 1,61; 95% ДИ 1,37–1,89) для венозной тромбоэмболии (COP 1,36; 95% ДИ 1,24–1,50). Исследователи отмечают, что регулярное использование ИПП было связано с более высоким ССР, и поэтому необходимо проявлять осторожность при назначении ИПП.

В итальянском популяционном когортном исследовании с участием 284068 пациентов (49,4% — принимавших ИПП, 50,6% — не принимавших ИПП) [10], изучался риск развития ССЗ и смерти у пожилых людей с сахарным диабетом (СД). В течение медианного периода наблюдения в 6,7 лет использование ИПП было связано с более высоким риском ИИ (ОР 1,14; 95% ДИ 1,08–1,20), инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 1,36; 95% ДИ 1,31–1,41) и общей смертности (ОР 1,24; 95% ДИ 1,22–1,26). Эти риски были повышены независимо от приема конкретного препарата из группы ИПП.

По данным метаанализа (17 исследований, 7540 человек), проведенного китайскими фармакологами и гастроэнтерологами [11], у пациентов, принимавших ИПП, риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 70% выше (ОР 1,70; 95% ДИ 1,13–2,56; $p=0,01$). Наиболее высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был отмечен в подгруппе длительного применения ИПП (ОР 2,33; 95% ДИ 1,33–4,08; $p=0,003$) и у принимавших омепразол (ОР 3,17; 95% ДИ 1,43–7,03; $p=0,004$).

В метаанализе из 11 исследований китайских кардиологов [12] сравнивалась монотерапия клопидогрелом (с участием 55494 пациентов) и терапия клопидогрелом + ИПП (у 29235 пациентов). У пациентов, принимавших ИПП был отмечен повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ: 1,23–1,53; $p<0,00001$), ИМ (ОШ 1,41; 95% ДИ: 1,26–1,57; $p<0,00001$), реваскуляризации целевых сосудов (ОШ 1,28; 95% ДИ: 1,01–1,61; $p=0,04$) и развития тромбоза стента (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,13–1,70; $p=0,002$). В другом мета-

анализе из 15 исследований с участием 50366 пациентов китайских кардиологов продемонстрировано [13], что у пациентов, не принимавших ИПП, был значительно снижен риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) (ОР 0,82; 95% ДИ 0,77–0,88), инсульта (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,76), рецидива ИМ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,90), реваскуляризации целевого сосуда (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,93) и тромбоза стента (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,92).

Американские ученые изучили 85189 женщин в постменопаузе (средний возраст — 63 года на исходном уровне) без известных ССЗ на момент включения в наблюдательное исследование «Инициатива по охране здоровья женщин» [14]. На исходном уровне 1747 (2,1%) женщин сообщили об использовании ИПП. В течение среднего периода наблюдения, составлявшего 11 лет, было выявлено 5778 (6,8%) случаев первичных ССЗ. У пациенток, принимающих ИПП, риск развития ССЗ был значительно выше, чем у пациентов, их не принимающих (ОР 1,21; 95% ДИ: 1,02–1,43). Более длительный прием ИПП ассоциировался с постепенно возрастающим риском ССЗ (ОР < 1 года: 1,11; 1–3 года: 1,27; > 3 лет: 1,33; $p=0,02$).

Ингибиторы протонной помпы и инфаркт миокарда

Повышенный риск развития ИМ может быть связан с повышенным уровнем АДМА, блокирующего фермент диметиларгинин диметиламиногидролазу (DDAH). Фермент NOS блокируется АДМА, что приводит к снижению продукции NO, усилению сокращения сосудов при одновременном снижении их расслабления [15].

В тайваньском когортном исследовании с участием 27624 пациентов с применением ИПП с последующим развитием острого ИМ (ОИМ) и 27624 лиц из контрольной группы, принимавших ИПП, но без последующего ОИМ и ИБС было показано [16], что длительное применение ИПП или прием высоких доз ИПП повышает риск первые возникшего ОИМ у пациентов (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,45–1,69), у которых в анамнезе не было ИБС. Тайваньские ученые отметили, что повышение риска ОИМ связано с применением всего спектра использованных ИПП (омепразола, эзомепразола, рабепразола, пантопризола и лансопризола). В американском исследовании «случай-контроль» с участием 32793 пациентов, принимавших ИПП, у которых развился ОИМ, контрольную группу составили 127291 пациентов без ОИМ, у лиц, начавших лечение ИПП [17], отмечен повышенный риск

ИМ (скорректированное отношение шансов (СОШ) 2,8; 95% ДИ 2,6–3,0)].

В недавно опубликованном ретроспективном анализе китайских кардиологов [18] использовались данные американского национального обследования здоровья и питания (NHANES) за период 2007–2018 гг. В поперечном анализе данных среди 47713 взрослых американцев было отмечено, что использование ИПП положительно связано с риском ИМ (ОШ 1,668; 95% ДИ 1,224–2,273; $p < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что мужчины и курильщики были более подвержены риску ИМ, связанному с длительным использованием ИПП [18].

Ингибиторы протонной помпы и артериальная гипертензия

Японские и французские ученые изучали потенциальную связь между ИПП и артериальной гипертензией (АГ) с использованием базы данных ВОЗ по фармаконадзору [19]. База данных содержала 26587 сообщений об АГ, связанной с ИПП (2,3%), преимущественно среди женщин (63,3%). Значимый коэффициент риска сообщений (КРС) наблюдался почти для всех ИПП как в однофакторном (КРС 1,32–1,97), так и в многофакторном анализе после корректировки по конфаундерам (скорректированный КРС 1,09–1,35). Была выявлена потенциальная тенденция, указывающая на зависимость «доза-эффект»: дозы ниже медианны ассоциировались с более низким скорректированным КРС для АГ [19].

В рамках исследования группы американских ученых с участием 64720 женщин в период менопаузы, не страдавших ССЗ и АГ, на момент включения в исследование был зарегистрирован 28951 случай развития АГ после среднего периода наблюдения 8,7 лет [20]. Прием ИПП был связан с повышением риска АГ на 17% по сравнению с не принимавшими женщинами в полностью скорректированной модели (ОР 1,17; 95% ДИ 1,08–1,27). Более длительный прием ИПП был достоверно связан с постепенно возрастающим риском АГ (ОР 1,13; 1,17; 1,28 соответственно; тенденция $p < 0,001$). Трехлетнее изменение среднего систолического артериального давления с поправкой на многофакторную корреляцию значительно увеличилось у впервые принимавших ИПП (+3,39 мм рт.ст.; $p = 0,049$) по сравнению с теми, кто никогда не принимал эти препараты. Таким образом, применение ИПП было связано с повышенным риском развития АГ у женщин в период менопаузы, причём риск демонстрировал значимую тенденцию к увеличению продолжительности применения [20].

Ингибиторы протонной помпы и инсульт

Длительное применение ИПП повышает риск инсульта за счет повышения уровня АДМА в плазме и снижения уровня NO [21]. Неврологи из Южной Кореи в многомерном регрессионном анализе Кокса продемонстрировали связь длительного применения ИПП с развитием патологии мелких сосудов головного мозга и глубокой гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, что может быть причиной развития инсульта или снижения когнитивных функций (ОР 3,453; 95% ДИ 1,027–9,475; $p = 0,045$) [22].

В датском общенациональном ретроспективном когортном исследовании с участием 214998 человек за медианный период наблюдения в 5,8 лет было зарегистрировано 7916 случаев ИИ и 5608 случаев ИМ. Риск впервые возникшего ИИ (ОР 1,13; 95% ДИ 1,08–1,19) и ИМ (ОР 1,31, ДИ 1,23–1,39) был повышен у пациентов, принимавших ИПП [23]. Высокие дозы ИПП были связаны с увеличением частоты ИИ (ОР 1,31; ДИ 1,21–1,42) и ИМ (ОР 1,43; ДИ 1,30–1,57). Длительный прием ИПП, по сравнению с теми, кто их не принимал, повышал риск ИИ на 29% (ДИ 5–59%) и риск ИМ на 36% (ДИ 7–73%) в течение 6 месяцев. Применение H_2 -гистаминоблокаторов не было значимо связано с ИИ (ОР 1,02; ДИ 0,84–1,24) или ИМ (ОР 1,15; ДИ 0,92–1,43) [23]. В тайваньском ретроспективном общенациональном когортном исследовании с применением 198148 курсов лечения ИПП и контрольными периодами без использования ИПП, было обнаружено, что использование ИПП положительно связано с повышенным риском госпитализации по поводу ИИ (ОР 1,36; 95% ДИ 1,14–1,620; $p = 0,001$) [24]. В ходе гнездового анализа «случай-контроль» тайваньские неврологи и гастроэнтерологи выявили 15378 пациентов, госпитализированных по поводу ИИ, их сравнили с соответствующими контрольными группами ($n = 15378$), при этом была установлена связь между применением ИПП и повышенным цереброваскулярным риском в течение 30 дней (СОШ 1,77; 95% ДИ 1,45–2,18; $p < 0,001$), в течение 31–90 дней (СОШ 1,65; 95% ДИ 1,31–2,08; $p < 0,001$), в течении 91–180 дней (СОШ 1,28; 95% ДИ 1,03–1,59; $p = 0,025$) от начала терапии ИПП до начала первого ИИ [24].

В проспективном анализе, проведенным китайскими учеными среди 492479 участников из британского биобанка за период наблюдения в 3935030 человеко-лет было задокументировано 5182 случая инсульта [25]. Регулярное использование ИПП было связано с увеличением риска инсульта на 16% по сравнению с теми, кто не при-
нимал ИПП.

мал ИПП (ОР 1,16; 95 % ДИ 1,06–1,27). Полученный результат был близок к результатам проведенного авторами метаанализа девяти рандомизированных клинических исследований (случай/участники 371/26642; ОР 1,22; 95 % ДИ 1,00–1,50). В метаанализе китайских кардиологов (14 исследований) [26] у пациентов, принимавших ИПП был отмечен более высокий риск инсульта (ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,08–1,36), ИМ (ОШ 1,23; 95 % ДИ 1,14–1,32), МАСЕ (ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,05–1,40) и сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,69–1,98).

Ингибиторы протонной помпы и нарушения ритма сердца

Китайские кардиологи провели исследование для определения связи между лечением ИПП и удлинением интервала QT у пациентов в критическом состоянии [27]. В исследование были включены 24512 пациентов отделения интенсивной терапии. Из них 11327 пациентов принимали ИПП (1), 4181 — H₂-гистаминоблокаторы (2) и у 6351 — отсутствовала кислотосупрессивная терапия (3), при этом частота удлинения интервала QT в группах составила 8,5 %, 3,3 % и 3,4 % соответственно. После корректировки по конфаундерам применение ИПП было связано с более высоким риском удлинения интервала QT по сравнению с H₂-гистаминоблокаторами (ОШ 1,66; 95 % ДИ 1,36–2,03) и при отсутствии кислотосупрессивной терапии (ОШ 1,54; 95 % ДИ 1,31–1,82). Два препарата пантопразол (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,52–3,03) и лансопразол (ОШ 1,80; 95 % ДИ: 1,18–2,76) показали более высокий риск удлинения интервала QT, чем омепразол. Сопутствующие препараты вызывали более высокий риск удлинения интервала QT при сочетании с приемом ИПП.

В датско-голландском исследовании установлено, что использование ИПП связано с повышенным риском внезапной остановки сердца (ВОС) вне больницы [28]. Авторы выявили 46578 случаев ВОС и 232890 контрольных лиц без ВОС в анамнезе. ИПП использовали 8769 пациентов с ВОС и 21898 пациентов без ВОС в контрольной группе. Текущее применение ИПП повышало вероятность ВОС по сравнению с лицами, не использующими ИПП (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,28–1,37). Риск оставался повышенными у лиц без зарегистрированной ИБС (ОШ 1,36; 95 % ДИ 1,31–1,41), без СН (ОШ 1,33; 95 % ДИ 1,29–1,38) или без каких-либо сопутствующих ССЗ (ОШ 1,84; 95 % ДИ 1,70–2,00).

Кроме того, отмечена тесная связь длительного приема ИПП с такими важными факторами сердечно-сосудистого риска — СД [29] и хронической болезнью почек (ХБП) [30].

Ингибиторы протонной помпы и рабдомиолиз

В ходе поиска источников, освещающих побочные эффекты ИПП, было обнаружено нескольких клинических случаев, в которых сообщалось о развитии рабдомиолиза у лиц, принимавших ИПП. Этот редкий побочный эффект был описан при применении всех основных представителей класса ИПП: омепразола, эзомепразола, рабепразола, пантопразола и лансопразола [31, 32]. В описании активных веществ основных представителей класса ИПП рабдомиолиз не указан среди побочных эффектов. В кардиологической практике известно, что рабдомиолиз является серьезной побочной реакцией на ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [33], однако в разделе «лекарственное взаимодействие» у основных представителей класса ИПП не рассматривается вопрос взаимодействия ИПП со статинами.

Японские фармакологи и гастроэнтерологи провели анализ двух баз данных: японской Medical Data Vision (MDV) и в американской системе сообщений о нежелательных явлениях (FAERS) FDA (Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) [34]. Проведенный множественный логистический регрессионный анализ обеих баз данных показал значительную связь между использованием ИПП и повышенным риском рабдомиолиза (ОШ 1,84, 95 % ДИ 1,74–1,95, $p \leq 0,01$). Использование H₂-гистаминоблокаторов не было значимо связано с повышенным риском рабдомиолиза. Фармакологи из Саудовской Аравии также использовали базу данных FAERS FDA за период 2013–2021 гг. [35]. Авторами найдено 57 сообщений, связывающих ИПП с рабдомиолизом, из 3670 сообщений о других препаратах (включая нестатины). Связь рабдомиолиза и ИПП была значимой как в отчетах, включающих статины (KPC 2,0; 95 % ДИ 1,5–2,6), так и в отчетах, не включающих статины (KPC 2,5; 95 % ДИ 1,9–3,2) Китайские фармакологи в базе данных FAERS FDA проанализировали 1899 сообщений с полными демографическими данными пациентов [31]. Лансопразол имел самый высокий индекс KPC — 12,67, за ним следовали эзомепразол (11,18), омепразол (10,27), рабепразол (10,06) и пантопразол (9,24). В случаях рабдомиолиза ИПП были в основном «сопутствующими» препаратами (>60%), и только несколько случаев были «основными подозреваемыми» (<15%). Рабепразол показал самый низкий уровень смертности, а лансопразол — самый высокий. Американские гастроэнтерологи отмечают, что в развитии рабдомиолиза при приеме ИПП, возможно их взаимодействие с одновременно

назначаемыми препаратами, такими как статины [36]. Пациентам, которые выздоравливают от эпизода рабдомиолиза, связанного с приемом ИПП, но у которых нет реальной необходимости в продолжении применения ИПП, повторно назначение ИПП не желательно. Тем, у кого есть определенные показания к продолжению лечения ИПП, прием ИПП можно возобновить, но целесообразно не назначать их вместе со статинами.

Обсуждение

В реальной клинической практике под длительным применением ИПП подразумевается их использование более 4-х недель при заболеваниях желудка (язвенной болезни и функциональной диспепсии) и более 8-ми недель при заболеваниях пищевода [37]. В обзоре представлены данные, позволяющие предполагать наличие возможной связи длительного приема ИПП с развитием ИМ, АГ, инсульта и нарушений ритма.

В обзоре американских кардиологов отмечается, что поскольку длительное применение ИПП может увеличить риск ССЗ, необходимо тщательно взвешивать преимущества ИПП с потенциальными рисками для каждого пациента [38]. Для людей с высоким риском ССЗ могут применяться альтернативные методы лечения.

На сегодняшний день отношение к использованию ИПП для защиты слизистой оболочки ЖКТ и предупреждения ЖКК при долгосрочной антитромботической терапии в кардиологической практике неоднозначно. В обзоре американских кардиологов [39] отмечается, что у пациентов с ССЗ, получающих двойную антиагрегантную терапию (DAPT), лекарственные взаимодействия между клопидогрелем и ИПП могут приводить к ухудшению сердечно-сосудистых исходов [12]. В многоцентровом китайском исследовании [40] приняли участие 25567 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получавших DAPT. ИПП были назначены в течение 24 часов после поступления 63,9% ($n = 16332$) пациентам. Отмечена более высокая частота ЖКК у пациентов, принимавших ИПП, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (1,0% против 0,5%; $p < 0,001$). В проведенном многопараметрическом регрессионном анализе Кокса раннее применение ИПП было связано с повышением риска ЖКК на 58% (ОР 1,58; 95% ДИ 1,15–2,18; $p = 0,005$). В южнокорейском многоцентровом обсервационном исследовании определяли риск ЖКК из нижних отделов ЖКТ и сравнивали этот риск между принимавшими НПВП+ИПП (целевая когорта, $n = 24530$) и принимавшими только НПВП

(сравнительная когорта, $n = 57264$) [41]. Риск ЖКК в нижних отделах был значительно выше целевой когорте (НПВП + ИПП), чем у пациентов, принимавших только НПВП (ОР 2,843; 95% ДИ 1,998–4,044; $p < 0,001$). Сходные результаты были отмечены в подгруппах — у пожилых пациентов >65 лет (ОР 2,737), мужчин (ОР 2,963) и женщин (ОР 3,221).

В консенсусах российских экспертов по анти тромботической терапии в пожилом и старческом возрасте [42] и снижению риска ЖКК у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [43], отмечается, что к существенным недостаткам ИПП относится их неспособность предотвращать эрозивно-язвенные поражения нижнего отдела ЖКТ, ассоциированные с приёмом антиагрегантов и антикоагулянтов. Более того, применение ИПП, напротив, повышает риск развития энтеропатии, может усиливать повреждения слизистой тонкого кишечника (особенно при совместном применении с НПВП) и даже провоцировать развитие ЖКК из нижнего отдела ЖКТ. В связи с этим целесообразно использовать гастропротекторные средства с механизмом действия, отличным от механизма действия ИПП, например ребамипид.

В последних обзорах сформулирован главный принцип безопасности терапии ИПП — назначение ИПП строго по показаниям (в соответствии с клиническими рекомендациями), соблюдение коротких сроков их применения в минимально эффективных дозах [44, 45].

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет предполагать наличие возможной связи длительного приема ИПП с развитием ИМ, АГ, инсульта и нарушений ритма. В процессе изучения литературных данных выявлена непредвиденная серьезная побочная реакция, связанная с приемом ИПП — рабдомиолиз.

Данная обзорная статья свидетельствует о возможности и реальности сердечно-сосудистого риска при длительном применении ИПП, и что его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок, особенно коморбидным пациентам. Повышение осведомленности врачей и пациентов о правильном использовании ИПП и знание о побочных эффектах длительной терапии позволят оптимизировать применение данных препаратов в реальной клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:497–507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? *Front Neurol*. 2019; 8:9:1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142
- Smith CA, Ebrahimpour A, Novikova L et al. Esomeprazole covalently interacts with the cardiovascular enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase: Insights into the cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2022; 1866(8):130149. DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130149
- Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15:214–219. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-214
- Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*. 2021; 76(1):13–21. DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:331–342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
- Rooney MR, Bell EJ, Alonso A et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 2021; 1;55(8):677–683. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001420
- Pannoi T, Promchai C, Apiromruck P et al. Risk of circulatory diseases associated with proton-pump inhibitors: a retrospective cohort study using electronic medical records in Thailand. *PeerJ*. 2024; 15;12:e16892. DOI: 10.7717/peerj.16892
- Li ZH, Zhong WF, Qiu CS et al. Association between regular proton pump inhibitors use and cardiovascular outcomes: A large prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2024; 15;395:131567. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131567
- Foresta A, Fernandez LO, Torrigiani G et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Cardiovascular Complications and Death in Older Adults with Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Drugs Aging*. 2024;41(3):239–249. DOI: 10.1007/s40266-024-01097
- Sun S, Cui Z, Zhou M et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12926. DOI: 10.1111/nmo.12926
- Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012– 2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:3. DOI: 10.1186/s12872-016-0453-6
- Pang J, Wu Q, Zhang Z et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 23:100317. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.12.016
- Soliman AI, Wactawski-Wende J, Millen AE et al. Proton Pump Inhibitor Use and Incident Cardiovascular Disease in Older Postmenopausal Women. *J Am Geriatr Soc*. 2025; 73(2):411–421. DOI: 10.1111/jgs.19326
- Freedberg DE, Yang YX, Abrams JA. Proton pump inhibitors and myocardial infarction. *Gastroenterology*. 2015;149:830–833. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.002
- Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ et al. Proton pump inhibitor exposure and acute myocardial infarction risk: a nested cohort study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021; 21:444–450. DOI: 10.1007/s12012-021-09637-2
- Qian Y, Jick S. Proton-pump inhibitor use and myocardial infarction: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Epidemiology*. 2020; 31:423–431. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001152
- Zhang W, Yuan Z, Zhou J. Association between proton pump inhibitor use and the risk of myocardial infarction: A cross-sectional study based on NHANES 2007 to 2018. *Medicine (Baltimore)*. 2025; 29;104(35):e44030. DOI: 10.1097/MD.00000000000044030
- Chretien B, Cacquevel M, Kazuki N et al. Association between exposure to proton pump inhibitors and hypertension: a descriptive and disproportionality analysis of VigiBase. *BMJ Open*. 2025; 27;15(11):e105962. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-105962
- Soliman AI, Wactawski-Wende J, Millen AE, Gray SL, Eaton CB, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Incident Hypertension in Menopausal Women. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14(13):e040009. DOI: 10.1161/JAHA.124.040009
- Ghebremariam YT, LePendou P, Lee JC et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013; 128:845–853. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003602
- Kang MK, Shin JH, Kim TJ et al. Use of proton pump inhibitor may be associated with progression of cerebral small vessel disease. *PLoS One*. 2022;17:e0279257. DOI: 10.1371/journal.pone.0279257
- Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med*. 2018;283:268–281. DOI: 10.1111/joim.12698
- Wang YF, Chen YT, Luo JC et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study.

- Am J Gastroenterol 2017;112:1084–1093. DOI: 10.1038/ajg.2017.101
25. Yang M, He Q, Gao F et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. BMC Med 2021;19:316. DOI: 10.1186/s12916-021-02180-5
 26. Li S, Liu F, Chen C et al. Real-world relationship between proton pump inhibitors and cerebro-cardiovascular outcomes independent of clopidogrel. Int Heart J. 2019; 60:910–918. DOI: 10.1536/ihj.18–584
 27. Fan W, Liu H, Shen Y, Hong K. The Association of Proton Pump Inhibitors and QT Interval Prolongation in Critically Ill Patients. Cardiovasc Drugs Ther. 2024; 38(3):517–525. DOI: 10.1007/s10557-023-07425-4
 28. Eroglu TE, Coronel R, Gislason GH. Use of proton pump inhibitors is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest in the general population: a nested case-control study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024; 10(5):413–419. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvae020
 29. Liang C, Zhang Y. Proton pump inhibitors use and risk of type 2 diabetes mellitus: correlation analysis, prediction model construction, and key genes identification. Front Pharmacol. 2025; 29:16:1580090. DOI: 10.3389/fphar.2025.1580090
 30. Trukhan DI, Viktorova IA Side effects of proton pump inhibitors with long-term use: focus on the urinary system. Medical alphabet. 2024;(5):36–42. Russian [Трухан Д.И., Викторова И.А. Побочные эффекты ингибиторов протонной помпы при длительном применении: в фокусе мочевыделительная система. Медицинский алфавит. 2024;(5):36–42]. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-5-36-42
 31. Sun Y, Zhang A, Zuo M et al. A pharmacovigilance study of association between proton-pump inhibitors and rhabdomyolysis event based on FAERS database. J Gastroenterol Hepatol. 2023. 14. DOI: 10.1111/jgh.16411
 32. Trukhan DI Drug safety: focus on long-term therapy with proton pump inhibitors. Possible cardiovascular risk and rare side effects. Clinical review for general practice. 2024; 5 (3): 111–118. Russian [Трухан Д.И. Лекарственная безопасность: в фокусе долгосрочная терапия ингибиторами протонной помпы. Возможный сердечно-сосудистый риск и редкие побочные эффекты. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (3): 111–118]. DOI: 10.47407/kr2023.5.3.00380
 33. Sattar S, Tanveer R, Sattar K. Proton pump inhibitors and the risk of rhabdomyolysis: A call for judicious use in Pakistan.J Pak Med Assoc. 2025;75(3):521. DOI: 10.47391/JPMA.21299
 34. Mitsuboshi S, Hamano H, Kuniki Y, et al. Proton Pump Inhibitors and Rhabdomyolysis: Analysis of Two Different Cross-Sectional Databases. Ann Pharmacother. 2023; 57(11):1255–1263. DOI: 10.1177/10600280231156270
 35. Altebainawi AF, Alfaraj LA, Alharbi AA et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. Ther Adv Drug Saf. 2023; 27;14:20420986231154075. DOI: 10.1177/20420986231154075
 36. Duncan SJ, Howden CW. Proton Pump Inhibitors and Risk of Rhabdomyolysis. Drug Saf. 2017;40(1):61–64. DOI: 10.1007/s40264-016-0473-2
 37. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W et al. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. BMJ Open Gastroenterol 2021;8:e000563. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000563
 38. Duarte GJ, Lopez J, Sosa F, Molina G, Shaban M, et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular risk: a critical review. Future Cardiol. 2024; 28:1–16. DOI: 10.1080/14796678.2024.2412910
 39. Khawaja M, Thakker J, Kherallah R, Kitakaze M, Jneid H, et al. Antacid Therapy in Coronary Artery Disease and Heart Failure: Proton Pump Inhibitors vs. H2 Receptor Blockers. Cardiovasc Drugs Ther. 2024; 38(1):181–189. DOI: 10.1007/s10557-022-07358-4
 40. Zhou M, Zhang J, Liu J et al.; CCC-ACS Investigators. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. Mayo Clin Proc. 2022; 12:S0025-6196(21)00919–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.037
 41. Lee M, Kim M, Cha JM. Risk of Lower Gastrointestinal Bleeding in Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) and Proton Pump Inhibitor Users Compared with NSAID-Only Users: A Common Data Model Analysis. Gut Liver. 2025; 15;19(2):243–252. DOI: 10.5009/gnl240247
 42. Tkacheva ON, Vorobyeva NM, Kotovskaya YuV et al. Antithrombotic therapy in the elderly and senile age: the consensus opinion of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2847. Russian [Ткачёва О.Н., Воробьёва Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2847]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847
 43. Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. Therapy. 2021; 10: 23–41. Russian [Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. Терапия. 2021; 10: 23–41]. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41
 44. Andrawes M, Andrawes W, Das A, Siau K. Proton Pump Inhibitors (PPIs)-An Evidence-Based Review of Indications, Efficacy, Harms, and Deprescribing. Medicina (Kaunas). 2025; 31;61(9):1569. DOI: 10.3390/medicina61091569
 45. Bolt J, Thompson W, Inglis C. Appropriate Use of Proton Pump Inhibitors in Older Adults: Concerns and Solutions. Drugs Aging. 2025; 21. DOI: 10.1007/s40266-025-01266-6