

# Дискуссионные проблемы потенциального вреда применения ингибиторов протонного насоса

Муравьев Ю.В., Бобкова О.Р.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:** Yuri Muravyev;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 20.03.18

В статье обсуждаются данные о высокой частоте назначения ингибиторов протонного насоса без показаний и о проявлениях потенциального вреда их применения.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонного насоса; вред; ревматоидный артрит; гиперчувствительные реакции.  
**Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Бобкова ОР. Дискуссионные проблемы потенциального вреда применения ингибиторов протонного насоса. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):671-674.

## POTENTIAL HARMS OF THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS: DEBATABLE PROBLEMS Muravyev Yu.V., Bobkova O.R.

The paper discusses data on the high frequency of non-indicated use of proton pump inhibitors and on the manifestations of potential harms of their use.

**Keywords:** proton pump inhibitors; harm; rheumatoid arthritis; hypersensitivity reactions.

**For reference:** Muravyev YuV, Bobkova OR. Potential harms of the use of proton pump inhibitors: debatable problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):671-674 (In Russ.).  
**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-671-674

Согласно Федеральному руководству по использованию лекарственных средств, ингибиторы протонного насоса (ИПН), оказывающие антисекреторное действие за счет подавления активности  $H^+, K^+$ -АТФазы (протонного насоса) париетальных клеток слизистой оболочки желудка, показаны при язвенной болезни желудка, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, других заболеваниях сопровождающихся желудочной гиперсекрецией. Перечислены предостережения: «Вероятно, повышают риск возникновения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке *C. difficile*. Могут снижать эффективность клопидогрела при их совместном применении. При длительном применении могут повышать риск развития переломов» [1].

В целом ежегодно выписывается более 113 млн рецептов на сумму более 13 млрд долларов США [2, 3]. Только в США в 2009 г. около 21 млн человек получили не менее одного рецепта на приобретение ИПН, что ставит эти препараты на третье место по объему ежегодных продаж [4]. Особое беспокойство вызывает безрецептурная доступность ИПН, поскольку происходит это без необходимого медицинского наблюдения [2]. Более того, среди стационарных больных в Австралии [5], Ирландии [6], Великобритании [7], Новой Зеландии [8] соответственно 63; 33; 67 и 40% пациентов не имели показаний для назначения ИПН. В ряде стационаров Мичигана (США) 20% госпитализированных больных принимали ИПН,

и 40% пациентов ИПН были назначены в период пребывания их в стационаре (в основном для профилактики). При выписке уже половина больных принимали ИПН (т. е. удвоилось число получавших их при госпитализации) [9], однако у 90% из них не было соответствующих показаний. Анализ случайно отобранных карт стационарных больных РА, госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2016 г. (дата открытия клиники после текущего ремонта), показал, что мы ненамного отстали, поскольку ИПН в период пребывания в клинике получали 2/3 больных (причем треть из них принимали ИПН в дозе 40 мг/сут), хотя показания для их назначения — язва пилорического отдела желудка — были у одного больного. У остальных пациентов показаний для назначения ИПН не было, и назначение их документально не обосновывалось.

В настоящее время ИПН широко применяются миллионами людей по никогда не тестированным показаниям; ИПН отпускаются без рецепта в ряде стран и в целом воспринимаются как безопасный класс лекарственных препаратов. Нередко они избыточно назначаются, редко отменяются, часто назначаются без показаний в период госпитализации и применяются длительно — также без соответствующих показаний [10–14]. При этом для многих больных польза назначения ИПН не превышает риск [3, 15]. Однако недавние, в большинстве своем ретроспективные и наблюдательные, исследования обнаружили взаимосвязь между применением ИПН и рядом неблагоприятных реакций (НР).

В 2006 г. впервые описана гипомagneзиемия, связанная с применением ИПН более года и проявляющаяся симптомами карпопедального спазма [16]. Дальнейшие работы подтвердили эту взаимосвязь [17]. Дефицит магния может быть причиной различных симптомов, включая потенциально угрожающие жизни осложнения (приступ эпилепсии, нарушения сердечного ритма и вторичный дисбаланс электролитов) [18].

У получающих ИПН >2 лет на 65% повышается риск развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии по сравнению с не принимающими. Применение 1,5 таблетки и более в сутки также в значительной степени связано с дефицитом витамина В<sub>12</sub> [отношение шансов (ОШ) 1,95] [19].

ИПН, подавляя продукцию соляной кислоты, способствуют повышению роста бактерий в тонкой кишке, что подтверждено метаанализом 11 исследований, обнаружившим увеличение риска роста бактерий в тонкой кишке среди применявших ИПН по сравнению с не применявшими (ОШ 2,28) [20].

Результаты многочисленных исследований показали нарастание риска переломов костей у применяющих ИПН [21]. Недавно проведенный метаанализ 18 наблюдательных исследований обнаружил, что применение ИПН было связано с 33% увеличением риска переломов костей (ОШ 1,33) [22]. Предполагаемый механизм повышения риска переломов у больных, получающих ИПН, — уменьшение абсорбции кальция, приводящее к уменьшению минеральной плотности костей (МПК) [23]. Наиболее исчерпывающее исследование взаимосвязи между применением ИПН и МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедренной кости в динамике через 5 и 10 лет [24] показало, что МПК мало изменилась, т. е. не остеопороз является причиной переломов у длительно применяющих ИПН. Другим предполагаемым механизмом может быть подавление ИПН активности остеокластов, приводящее к нарушению ремоделирования и структуры костей. Однако еще в одном исследовании показано, что 5-летний прием ИПН не связан с нежелательными изменениями структуры костей [25]. Тем не менее клиницистам следует помнить о возможной связи применения ИПН и риска переломов, хотя Американская гастроэнтерологическая ассоциация не рекомендует оценивать МПК и дополнительно назначать препараты кальция длительно принимающим ИПН [26].

В ряде исследований показана связь между приемом ИПН и развитием инфекции, обусловленной *Clostridium difficile* — видом анаэробных грамположительных бактерий рода клостридий, являющихся главным возбудителем псевдомембранозного колита — распространенной причины диареи, обуславливающей увеличение заболеваемости и смертности [27–31].

Сообщается о взаимосвязи между применением ИПН и развитием как острого повреждения почек (ОПП), так и хронической болезни почек (ХБП). В специально проведенном длительном проспективном исследовании, охватившем 10 842 человека с исходно нормальной функцией почек [32], установлено, что у применявших ИПН по сравнению с не применявшими на 50% увеличивается риск развития ХБП и на 64% — риск ОПП, причем риск также увеличивается при удвоении дозы ИПН. Еще в одном длительном сравнительном исследовании, в котором участвовали 173 321 человек, начавших принимать ИПН, и 20 270 человек, получавших блокаторы Н<sub>2</sub>-рецепторов

гистамина [33], показано, что ИПН на 28% повышали риск развития ХБП и на 30% — риск снижения клубочковой фильтрации, удваивая уровень креатинина и риск развития последней стадии почечной недостаточности. При этом наблюдалась четкая взаимосвязь между продолжительностью применения ИПН и худшими исходами. В третьем популяционном исследовании у 2 900 592 человек старше 65 лет, начавших принимать ИПН, в 2,5 раза возрастал риск развития ОПП и в 3 раза — риск возникновения острого интерстициального нефрита [34]. Данные аналогичны результатам недавно проведенного длительного ретроспективного исследования, показавшим, что риск удвоения уровня креатинина в 1,26 раза больше у начавших применение ИПН, нежели у тех, кто получал блокаторы Н<sub>2</sub>-рецепторов гистамина [35]. Объясняется это возможным субклиническим острым интерстициальным нефритом, который, будучи нелеченым, прогрессирует до повреждения нефрона. Однако рекомендации по мониторингу длительного лечения ИПН отсутствуют. Тем не менее представляется целесообразным оценивать клубочковую фильтрацию ежегодно, учитывая рекомендации по мониторингованию больных ХБП, получающих нефротоксичные препараты [36].

Недавние наблюдательные исследования показали нарастание риска развития деменции среди получающих ИПН. В двух проспективных исследованиях оценена взаимосвязь между приемом ИПН и риском развития деменции: в одном на 38% увеличился риск деменции и на 44% — болезни Альцгеймера [37], в другом риск развития деменции у регулярно принимавших ИПН увеличился на 44% [38]. Недавно проведенный проспективный анализ женщин среднего и пожилого возраста не обнаружил влияния ИПН на когнитивные функции [39]. Анализ регистра с данными о вновь диагностированных случаях болезни Альцгеймера не обнаружил влияния ИПН на риск развития этой патологии [40]. ИПН повышают синтез и уменьшают дегградацию амилоида в головном мозге. Более того, взаимосвязь лечения ИПН и недостаточности витамина В<sub>12</sub> может способствовать возникновению деменции.

В ряде исследований показана взаимосвязь между применением ИПН и возникновением внебольничной пневмонии [41]. Метаанализ 8 наблюдательных исследований обнаружил, что применение ИПН на 27% увеличивает риск развития внебольничной пневмонии [42].

Недавние наблюдательные исследования обнаружили нарастание риска смерти у лечившихся ИПН [43].

При остром коронарном синдроме ИПН уменьшали эффективность клопидогреля — антитромбоцитарного препарата, применявшегося для уменьшения риска ишемических событий [44]. Имеется несколько теорий, объясняющих, как ИПН повышают риск сердечно-сосудистых событий при остром коронарном синдроме [45–50]. Ведущим является предположение, что ИПН конкурируют с печеночным изоэнзимом, активирующим клопидогрель и зависящим от цитохрома СYP2C19 [51]. Однако имеются сообщения об уменьшении лечебного действия аспирина, для которого не требуется активации СYP2C19 [52, 53], хотя возможно, что ИПН уменьшают абсорбцию препаратов. Применение ИПН связано с риском развития инфаркта миокарда [54].

ИПН могут индуцировать реакции гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [55, 56].

Описаны случаи развития подострой кожной красной волчанки, обусловленные назначением ИПН [57–66].

Таким образом, представленные данные о многообразии потенциального вреда ИПН, с одной стороны, и высокой частоте их назначения без показаний — с другой являются основанием как для проведения соответствующих контролируемых клинических исследований, так и для повышения информированности практикующих врачей.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV. Москва: Эхо; 2014. 1020 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*] [Federal Guidelines for the Use of Medicines (Formulary System)]. Vol. XV. Moscow: Ekho; 2014. 1020 p. (In Russ.).
2. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med.* 2011;78(1):39–49. doi: 10.3949/ccjm.77a.10087
3. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):747–8. doi: 10.1001/archinternmed.2010.64
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245455.htm>, 2009.
5. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25:333–40. doi: 10.1046/j.1365-2710.2000.00312.x
6. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract.* 2005;59:31–4. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00298.x
7. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci.* 2001;23:116–7. doi: 10.1023/A:1011278030001
8. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci.* 2006;28:189–93. doi: 10.1007/s11096-006-9028-4
9. Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1261–6. doi: 10.1345/aph.1G703
10. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336:2–3. doi: 10.1136/bmj.39406.449456.BE
11. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM.* 2008;101:445–8. doi: 10.1093/qjmed/hcn035
12. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, et al. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1203–9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02454.x
13. Strid H, Simren M, Bjornsson ES. Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:570–5. doi: 10.1093/ndt/18.3.570
14. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 2008;300:2867–78. doi: 10.1001/jama.2008.892
15. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med.* 2010;170:749–50. doi: 10.1001/archinternmed.2010.90
16. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1834–6. doi: 10.1056/NEJMc066308
17. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237–41. doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800
18. Semb S, Helgstrand F, Hjerne F, Bytzer P. Persistent severe hypomagnesemia caused by proton pump inhibitor resolved after laparoscopic fundoplication. *World J Gastroenterol.* 2017;23(37):6907–10. doi: 10.3748/wjg.v23.i37.6907
19. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435–42. doi: 10.1001/jama.2013.280490
20. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(5):483–90. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.011
21. Wang L, Li M, Cao Y, 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(1):5527. doi: 10.1038/s41598-017-05552-1
22. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):339–47. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x
23. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118(7):778–81. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.007
24. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al; CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1361–9. doi: 10.1038/ajg.2012.200
25. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):95–101. doi: 10.1038/ajg.2016.481
26. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of longterm use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706–15. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031
27. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011–9. doi: 10.1038/ajg.2012.108
28. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology.* 2015;149(4):883–885.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043
29. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1001–10. doi: 10.1038/ajg.2012.179
30. Tariq R, Singh S, Gupta A, et al. Association of gastric acid suppression with recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):784–91. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0212

31. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, et al. Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):636-42. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.021
32. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
33. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3153-63. doi: 10.1681/ASN.2015121377
34. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a populationbased cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166-E171. doi: 10.9778/cmajo.20140074
35. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):702-10. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.046
36. International Society of Nephrology. Summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):5-14. doi: 10.1038/kisup.2012.77
37. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-28. doi: 10.1007/s00406-014-0554-0
38. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
39. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease [pub. online ahead of print July 11, 2017]. *Am J Gastroenterol.* doi: 10.1038/ajg.2017.196
40. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8(3):e58837. doi: 10.1371/journal.pone.0058837
41. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292(16):1955-60. doi: 10.1001/jama.292.16.1955
42. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183(3):310-9. doi: 10.1503/cmaj.092129
43. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735
44. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
45. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301(9):937-44. doi: 10.1001/jama.2009.261
46. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation.* 2011;123(5):474-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965640
47. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(6):378-86. doi: 10.7326/0003-4819-153-6-201009210-00005
48. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ.* 2012;345:e4388. doi: 10.1136/bmj.e4388
49. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374(9694):989-97. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
50. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1909-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007964
51. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):321-41. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.013
52. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ.* 2011;342:d2690. doi: 10.1136/bmj.d2690
53. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation.* 2012;125(8):978-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
54. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 2015;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653
55. Otani IM, Banerji A. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Proton Pump Inhibitors: Evaluation and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):17. doi: 10.1007/s11882-016-0595-8
56. Lin CY, Wang CW, Hui CR, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy.* 2018;73(1):221-9. doi: 10.1111/all.13235
57. Correia O, Viana H, Azevedo R, et al. Possible phototoxicity with subsequent progression to discoid lupus following pantoprazole administration. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:455-6. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00857.x
58. Dam C, Bygum A. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:87-9. doi: 10.2340/00015555-0335
59. Bracke A, Nijsten T, Vandermaesen J, et al. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: two cases. *Acta Derm Venereol.* 2005;1:1. doi: 10.1080/00015550510026668
60. Panting K, Pinto M, Ellison J. Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:733-4. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03105.x
61. Mankia SK, Rytina E, Burrows NP. Omeprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol Wiley.* 2010;35:e1-2. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03125.x
62. Toms-Whittle L, John L, Buckley D. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with omeprazole. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:281-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03926.x
63. Wee J, Natkunarajah J, Marsden R. A difficult diagnosis: drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) triggered by omeprazole in a patient with pre-existing idiopathic SCLE. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:445-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04245.x
64. McCourt C, Somerville J, McKenna K. Anti-Ro and anti-La antibody positive subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) induced by lansoprazole. *Eur J Dermatol.* 2010;20:860-1.
65. Almebayadh M, Regnier-Rosencher E, Carlotti A, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. *Dermatology.* 2013;226:119-23. doi: 10.1159/000346694
66. Alcantara-Gonzalez J, Truchuelo-DTez MT, Gonzalez-Garcia C, Jaen Olasolo P. [Esomeprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus]. *Actas Dermosifil.* 2011;102:638-40. doi: 10.1016/j.ad.2010.09.018