

C.Z.U.: 615.2:+616.33-002-085.243

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.37>

## INHIBITORII POMPEI DE PROTONI ŞI RISCUL INFECȚIEI CU *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

**Nicolae BACINSCHI**, dr.hab.șt.med., prof.univ., ORCID: 0000-0003-4854-5715,

**Ina GUȚU**, dr.șt.med., conf.univ., ORCID: 0000-0002-7839-5415,

**Alexandru IAROVUI**, student,

**Maria MIHALACHI-ANGHEL**, asist.univ., ORCID: 0000-0001-7428-5668,

**Tatiana RAKOVSKAIA**, asist.univ., ORCID: 0000-0002-5880-0591

USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra de farmacologie și farmacologie clinică

e-mail: [nicolae.bacinschi@usmf.md](mailto:nicolae.bacinschi@usmf.md)

### Rezumat.

Infecția cu *Clostridioides difficile* a fost evidențiată ca o problemă majoră de sănătate publică, inclusiv ca una din cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale. Utilizarea de medicamente (antimicrobiene, antisecretoare gastrice) s-a menționat ca factor de risc pentru dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*. Inhibitorii pompei de protoni s-au raportat a fi prescriși frecvent nu numai pentru tratamentul stărilor asociate cu hipersecreția gastrică, dar și într-un șir de patologii mai puțin specifice. Considerate medicamente sigure și eficiente utilizarea frecventă și, îndeosebi, de lungă durată au motivat cercetătorii să studieze inofensivitatea inhibitorilor pompei de protoni. În acest context s-a investigat influența acestora asupra absorbției vitaminelor și mineralelor, dezvoltarea infecțiilor (intestinale, pulmonare), afecțiunilor renale și cardiovasculare, cancerului gastric, demenței, etc. Dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*, indusă de inhibitorii pompei de protoni, s-a considerat o reacție adversă cu o incidență în creștere, iar elucidarea patogenezei și mecanismelor responsabile este esențială pentru gestionarea utilizării raționale a acestor medicamente antisecretoarii.

**Cuvinte cheie:** inhibitorii pompei de protoni, infecția cu *Clostridioides difficile*, mecanismele patogenetice.

### Summary. Proton pump inhibitors and the risk of *Clostridioides difficile* infection.

*Clostridioides difficile* infection has been highlighted as a major public health problem, including as one of the most common healthcare-associated infections. The use of drugs (antimicrobials, gastric antisecretory drugs) has been mentioned as a risk factor for the development of *Clostridioides difficile* infection. Proton pump inhibitors have been reported to be frequently prescribed not only for the treatment of conditions associated with gastric hypersecretion, but also in a number of less specific conditions. Considered safe and effective drugs, their frequent and, especially, long-term use motivated researchers to study the harmlessness of proton pump inhibitors. In this context, their influence on the absorption of vitamins and minerals, the development of infections (intestinal, pulmonary), renal and cardiovascular diseases, gastric cancer, dementia, etc. has been investigated. The development of *Clostridioides difficile* infection, induced by proton pump inhibitors, has been considered an adverse reaction with an increasing incidence, and the elucidation of the pathogenesis and responsible mechanisms is essential for the management of the rational use of these antisecretory drugs.

**Keywords:** proton pump inhibitors, *Clostridioides difficile* infection, pathogenetic mechanisms.

### Резюме. Ингибиторы протонной помпы и риск инфекции, вызванной *Clostridioides difficile*.

Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, была обозначена как серьезная проблема общественного здравоохранения, в том числе как одна из самых распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Применение лекарственных препаратов (антимикробных средств, антисекреторных гастрических средств) упоминается как фактор риска развития инфекции *Clostridioides difficile*. Ингибиторы протонной помпы, как сообщается, часто назначаются не только при состояниях, связанных с гиперсекрецией желудочного сока, но и при ряде менее специфичных патологий. Считаемые безопасными и эффективными, частое и особенно длительное их применение побудило исследователей изучить безопасность ингибиторов протонной помпы. В этом контексте изучалось их влияние на всасывание витаминов и минералов, развитие инфекций (кишечных, лёгочных), почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, рака желудка, деменции и др. Развитие инфекции *Clostridioides difficile*, индуцированной ингибиторами протонной помпы, рассматривается как побочная реакция с растущей частотой, а выяснение патогенеза и ответственных механизмов является ключевым для рационального использования этих антисекреторных препаратов.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, инфекция *Clostridioides difficile*, патогенетические механизмы.

## Introducere.

Inhibitorii pompei de protoni (IPP) s-a constatat a fi una din cele mai frecvent prescrise clase de medicamente la nivel mondial. În Europa și SUA utilizarea lor a crescut semnificativ în ultimele decenii, deși indicațiile nu s-au modificat esențial, cele mai stabile fiind: boala de reflux gastroesofagian, boala de reflux non-erozivă, ulcerul peptic, eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, sindromul Zollinger-Ellison și profilaxia ulcerelor cauzate de antiinflamatoarele nesteroidiene și dispepsia funcțională [4, 20, 23]. În practica medicală FDA (Food and Drug Administration) din 2015 a aprobat 6 preparate: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol și rabeprazol, disponibile pentru administrarea internă și intravenoasă. Aceste medicamente, după absorbție la nivel de segment proximal al intestinului subțire, se distribuie în celulele parietale active și se leagă covalent cu reziduurile de cisteină ale H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azei și inhibă secreția de acid clorhidric [20]. S-a demonstrat că IPP au o siguranță excelentă și o capacitate de suprimare a acidității superioară altor antisecretoare gastrice. Consumul excesiv s-a datorat în mare parte indicațiilor necorespunzătoare (circa 50%), în special în cadrul populației geriatrice, precum și accesibilității, determinată de eliberarea fără prescripție medicală. O bună parte din pacienți continuau administrarea IPP pe o durată de 3-6 luni după tratamentul din staționar, posibil de teama că simptomele lor ar putea reapărea după întrerupere [Tawam, 2021]. Mai multe studii au constatat că în circa 40-71,4% dintre pacienți au primit IPP în timpul spitalizării, iar 65-70% dintre acești pacienți nu au avut o indicație reală [14].

Studiile au demonstrat că tratamentul cu IPP poate provoca perturbări esențiale în compoziția microbiotei intestinale, cu scăderea diversității bacteriene și creșterea unor specii potențial dăunătoare cu un risc crescut de dezvoltare a infecțiilor intestinale [5, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 21]. Datele epidemiologice au relatat o asociere între consumul IPP și riscul crescut de infecții cu *Clostridioides difficile* (ICD) [1, 2, 13, 18, 19, 24, 27]. În acest context ne-am propus să elucidăm factorii de risc și mecanismele responsabile de dezvoltarea ICD.

**Scopul** lucrării a constat în evaluarea asocierii dintre utilizarea inhibitorilor pompei de protoni și riscul de infecție cu *Clostridioides difficile*, cu identificarea mecanismelor implicate și formularea unor recomandări pentru utilizarea rațională a IPP.

## Materiale și metode.

S-a efectuat o selectare și sinteză narativă a articolelor *in extenso* din bazele de date PMC și PubMed, publicate între 2014-2025, ce abordau

problemele corelației dintre utilizarea IPP și incidența, factorii și mecanismele responsabile de dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*. Selectările în bazele de date au fost efectuate folosind cuvintele cheie: inhibitorii pompei de protoni, infecția cu *Clostridioides difficile*, mecanismele patogenetice. Au fost incluse studii experimentale, observaționale, metaanalize și articole de sinteză.

## Rezultate și discuții

S-a constatat că circa 25% din populația adultă administrează IPP, iar în 25-70% din indicațiile acestora nu sunt bine argumentate. Cercetările recente au relevat potențialele riscuri pentru sănătate determinate de prescrierea excesivă și de lungă durată a IPP, în special asociate cu un risc crescut de afecțiuni ale tubului digestiv (boli inflamatorii intestinale, malignități gastrointestinale, infecții intestinale, infecția cu *Clostridioides difficile*) [25].

Asocierea dintre utilizarea IPP și riscul ICD a fost revizuită în mai multe studii de cohortă și randomizate, în meta-analize, care au raportat riscuri relative între 1,26 și 2,34 asociate la utilizatorii de IPP comparativ cu non-utilizatorii. În cadrul studiilor s-au abordat potențialele relații între doza și durata utilizării IPP și riscul de ICD, momente esențiale pentru optimizarea standardelor actuale de prescriere, duratei tratamentului și dozelor optime [4, 7, 8, 16, 17].

Supresia acidității gastrice s-a raportat ca un factor de risc crescut pentru ICD, inclusiv la utilizarea antisecretoarelor gastrice (IPP, blocantele acide competitive pentru potasiu (P-CAB), H<sub>2</sub>-histaminoblocantele), dar nu și a antiacidelor [7]. În acest context s-au înaintat 2 ipoteze posibile pentru dezvoltarea ICD cauzate de IPP: inhibarea secreției sucului gastric ce crează condiții favorabile pentru creșterea *Clostridioides difficile*; modificarea compoziției microbiotei intestinale cu premise pentru multiplicarea *Clostridioides difficile*.

S-a dovedit că sucul gastric manifestă un puternic efect bactericid pentru microorganismele ingerate la pH mai mic de 4,0, dar este mai puțin bactericid la pH 5,0 și total ineficient la un pH peste 6,0. Dozele IPP, utilizate în practica medicală, determină un pH gastric peste 4,0 și chiar mai mult, ce poate diminua inactivarea microbilor și pot prezenta un factor de risc potențial pentru creșterea susceptibilității gazdei la infecții bacteriene, inclusiv ICD [3].

Deteriorarea mucoasei intestinale s-a dovedit a fi determinată de toxinele eliberate de *Clostridioides difficile*. S-a constatat că *Clostridioides difficile* produce toxina A (tcdA), toxina B (tcdB) și o toxină binară (cdtB). Toxinele A și B, codificate de genele tcdA și tcdB, se consideră principalii factori determinanți ai virulenței *Clostridioides difficile*. S-a arătat că toxinele contribuie la glicozilarea situsului

activ al guanozin ATP-azelor cu dezorganizarea citoscheletului de actină și creșterea permeabilității straturilor epiteliale ale colonului, care determină o reacție inflamatoare. Studiile experimentale au demonstrat că la pH bazic crește expresia toxinelor, îndeosebi A, iar expresia a fost de 120 de ori mai mare în prezența IPP. Astfel, IPP, concomitent cu efectul antisecretor, ar putea avea un efect direct asupra *Clostridioides difficile* prin creșterea expresiei genelor toxice sau prin inducerea altor comportamente de virulență. Aceste mecanisme în asociere cu alți factori (vârsta, diagnosticul de internare, durata internării, utilizarea de alte medicamente) pot contribui la o colonizare mai marcată a colonului și la promovarea patologiilor induse de toxinele *Clostridioides difficile* [3, 6, 16, 26].

S-a emis ipoteza că pH-ul este un parametru important care influențează creșterea, sporularea, motilitatea și producerea de toxine de *C. difficile*. S-a constatat că circa 86,7% din pacienții cu teste pozitive la *C. difficile* aveau un scaun alcalin. Concomitent, s-a arătat că la un pH acid a fost cea mai mică frecvență a sporulării, iar la un pH alcalin în colon s-a intensificat creșterea tulpinilor de *C. difficile*. Astfel, s-a concluzionat că IPP prin suprimarea secreției gastrice determină un pH gastric ridicat, care împreună cu pH-ul alcalin al intestinului, au facilitat supraviețuirea, sporularea și germinarea formei vegetative a bacteriei cu majorarea probabilității de a dobândi ICD [22].

Dezechilibrul microbiotei intestinale poate surveni prin următoarele mecanisme: a) mecanism indirect datorită inhibării secreției gastrice; b) impact direct asupra compoziției microbiotei intestinale prin inhibarea anumitor bacterii intestinale [25].

Cercetările au constatat că tratamentul cu IPP poate fi responsabil de dereglarea compoziției microbiotei intestinale prin modificarea raportului dintre speciile bacteriene cu rol protector și speciile potențial dăunătoare cu un risc crescut de dezvoltare a ICD [5, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 21]. Studiile de cohortă au determinat că la utilizatorii de IPP s-au regăsit în cantități crescute bacterii aparținând ordinilor *Lactobacillales* și *Actinomycetales*, clasei *Gammaproteobacteria*, familiilor *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Enterococcaceae*, precum și genurilor *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *Rothia* și speciei *Lactobacillus salivarius*. S-a constatat că reducerea abundenței familiei *Ruminococcaceae* și a genului *Bifidobacterium* împreună cu creșterea constantă a clasei *Gammaproteobacteria*, familiilor *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* și a genurilor *Enterococcus* și *Veillonella* sunt asociate cu un risc crescut de dezvoltare a ICD la utilizatorii de IPP [11, 12, 21].

S-a demonstrat că aciditatea sucului gastric constituie o verigă importantă de protecție primară

împotriva afluxului de microbi exogeni, inclusiv în timpul consumului de alimente. Antisecretoarele gastrice, prin reducerea secreției de acid clorhidric și pepsină, pot determina dereglarea barierei gastrice protectoare și difuziunea mai multor bacterii la nivelul intestinului. Astfel, are loc o translocare a microflorei orale cu perturbarea microbiotei intestinale. S-a constatat că utilizarea IPP a contribuit la o abundență crescută a speciilor de *Streptococcus* din zona orală sau oro-nazală în microbiota intestinală. Studiile comparative au demonstrat că translocările genului *Streptococcus* au fost marcate la utilizarea blocantelor acide competitive pentru potasiu (P-CAB), moderate pentru IPP și mici pentru H2-HB. Aceste date susțin ipoteza că gradul supresiei secreției gastrice facilitează translocarea bacteriilor orale și perturbă microbiota intestinală [25].

Testele *in vitro* au demonstrat că sporii de *C. difficile*, deși sunt rezistenți la un pH acid, nu pot sporula în mediul acid, în timp ce un pH gastric mai ridicat favorizează sporularea și germinarea formelor vegetative ale bacteriei. Concomitent, alte bacterii (*Campylobacter*, *Salmonella* etc.) pot supraviețui mai bine la un pH mai mare. Astfel, IPP pot perturba echilibrul microbiotei intestinale normale cu reducerea efectului antagonist împotriva bacteriilor exogene. Această ipoteză a fost confirmată de eficacitatea transplantului fecal în tratamentul ICD [25].

### Concluzii.

Tratamentul cu IPP s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea infecției cu *Clostridioides difficile*, prin suprimarea secreției gastrice și perturbarea echilibrului microbiotei intestinale. Reducerea acidității gastrice compromise funcția protectoare a barierei acide, favorizând supraviețuirea, sporularea și germinarea formei vegetative și crește expresia genelor toxinelor *C. difficile*. Dezechilibrul microbiotei intestinale este determinat atât indirect, prin inhibarea secreției gastrice, cât și direct prin translocarea bacteriilor din microflora orală și modificarea compoziției microbiene intestinale. Prescrierea IPP trebuie să se bazeze pe o justificare clară a indicației, dozei și duratei terapiei, să fie însoțită de monitorizare atentă și de educarea pacientului, în scopul prevenirii infecției și a recurențelor acesteia.

### Bibliografie.

1. Arriola V., Tischendorf J., Musuuza J. et al. *Assessing the Risk of Hospital-Acquired Clostridium Difficile Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Dec;37(12):1408-1417. doi: 10.1017/ice.2016.194.
2. Azab M., Doo L., Doo D.H. 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 Nov 15;11(6):781-788. doi: 10.5009/gnl16568.
3. Biswal S. *Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea.* Biomed J. 2014 Jul-Aug;37(4):178-83. doi: 10.4103/2319-4170.128002.
  4. Bhatnagar M.S., Choudhari S., Pawar D., Sharma A. *Long-Term Use of Proton-Pump Inhibitors: Unravelling the Safety Puzzle.* Cureus. 2024 Jan 23;16(1):e52773. doi: 10.7759/cureus.52773.
  5. Chen C., Liang H., He M., et al. *Impact of short-term proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists on gut microbiota in patients with acute coronary syndrome: A multicenter randomized trial.* Chin Med J (Engl). 2024 Sep 23;138(5):542-52. doi: 10.1097/CM9.0000000000003148.
  6. Czepiel J., Drózdź M., Pituch H. et al. *Clostridium difficile infection: review.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
  7. Eeuwijk J., Ferreira G., Yarzabal J.P. et al. *A Systematic Literature Review on Risk Factors for and Timing of Clostridioides difficile Infection in the United States.* Infect Dis Ther. 2024 Feb;13(2):273-298. doi: 10.1007/s40121-024-00919-0.
  8. Finke M., Boven A., Vlieghe E. et al. *Proton pump inhibitors and the risk of Clostridioides difficile infection: A systematic review and dose-response meta-analysis.* J Infect. 2025 May;90(5):106488. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106488.
  9. Freedberg D.E., Toussaint N.C., Chen S.P. et al. *Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial.* Gastroenterology. 2015 Oct;149(4):883-5.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
  10. Huang C.H., Tseng Y.H., Tsai W.S. et al. *Association Between Risk of Clostridium difficile Infection and Duration of Proton Pump Inhibitor or H2-Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients.* Infect Dis Ther 13, 373–383 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00922-5>.
  11. Jackson M.A., Goodrich J.K., Maxan M.E. et al. *Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota.* Gut. 2016 May;65(5):749-56. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.
  12. Imhann F., Bonder M.J., Vich Vila A. et al. *Proton pump inhibitors affect the gut microbiome.* Gut. 2016 May;65(5):740-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
  13. Inghammar M., Svanström H., Voldstedlund M. et al. *Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection.* Clin Infect Dis. 2021 Jun 15;72(12):e1084-e1089. doi: 10.1093/cid/ciaa1857.
  14. Kiecka A., Szczepanik M. *Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics.* Pharmacol Rep. 2023 Aug;75(4):791-804. doi: 10.1007/s43440-023-00489-x.
  15. Lin C., Cheng H., Kuo C. et al. *Proton Pump Inhibitor-Induced Gut Dysbiosis Increases Mortality Rates for Patients with Clostridioides difficile Infection.* Microbiol Spectr 10: 2022.e00486-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00486-22>.
  16. Mada P.K., Alam M.U. *Clostridioides difficile infection.* 2024 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
  17. Maideen N.M.P. *Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors.* Chonnam Med J. 2023 May;59(2):115-127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
  18. Mehta P., Nahass R.G., Brunetti L. *Acid Suppression Medications During Hospitalization as a Risk Factor for Recurrence of Clostridioides difficile Infection: Systematic Review and Meta-analysis.* Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):e62-e68. doi: 10.1093/cid/ciaa545.
  19. Moreels N., Boven A., Gressani O. et al. *The combined effect of systemic antibiotics and proton pump inhibitors on Clostridioides difficile infection and recurrence.* J Antimicrob Chemother. 2024 Mar 1;79(3):608-616. doi: 10.1093/jac/dkac012.
  20. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. *25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review.* Gut Liver. 2017 Jan 15;11(1):27-37. doi: 10.5009/gnl15502.
  21. Takagi T., Naito Y., Inoue R. et al. *The influence of long-term use of proton pump inhibitors on the gut microbiota: an age-sex-matched case-control study.* J Clin Biochem Nutr. 2018 Jan;62(1):100-105. doi: 10.3164/jcfn.17-78.
  22. Tawam D., Baladi M., Jungsuwadee P. et al. *The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection.* Innov Pharm. 2021 Mar 9;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. doi: 10.24926/iip.v12i1.3439.
  23. Torres-Bondia, F., de Batlle, J., Galván, L. et al. *Evolution of the consumption trend of proton pump inhibitors in the Lleida Health Region between 2002 and 2015.* BMC Public Health 22, 818 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13217-6>.
  24. Trifan A., Stanciu C., Girleanu I. et al. *Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis.* World J Gastroenterol. 2017 Sep 21;23(35):6500-6515. doi: 10.3748/wjg.v23.i35.6500.
  25. Zhang X., Li Q., Xia S. et al. *Proton Pump Inhibitors and Oral-Gut Microbiota: From Mechanism to Clinical Significance.* Biomedicines. 2024 Oct 7;12(10):2271. doi: 10.3390/biomedicines12102271.
  26. Wang X., Wang W.Y., Yu X.L. et al. *Comprehensive review of Clostridium difficile infection: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment.* World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2025 Mar 5;16(1):100560. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.100560.
  27. Wu L.H., Wang J.L., Liu Y.H. et al. *Hospitalized patients on proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis have a higher risk of Clostridioides difficile infection compared with those on histamine-2 receptor antagonists.* J Hosp Infect. 2024 Dec;154:9-17. doi: 10.1016/j.jhin.2024.09.016.