

# Применение противокислотной терапии в эпоху пандемии COVID-19: потенциальные плюсы и минусы

В. А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

## РЕЗЮМЕ

В представленной обзорной статье показаны данные о том, что, несмотря на то что лечение ИПП может быть связано с повышенным риском заражения SARS-CoV-2, результаты последних исследований продемонстрировали отсутствие влияния текущего лечения ИПП на исход COVID-19, тем самым предполагая, что предыдущие противоречивые результаты были, вероятно, связаны с различиями в дизайне исследования и популяции. Попытки перевода пациентов с кислотоассоциированными заболеваниями на H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы на фоне инфекции COVID-19 являются не совсем обоснованными, так как, несмотря на некоторые положительные аспекты в воздействии на вирус, стандартные терапевтические дозы препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других кислотоассоциированных заболеваний являются недостаточными для достижения клинического эффекта у этой категории пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кислотоассоциированные заболевания, ИПП, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы, COVID-19, лечение.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Using anti-acid therapy in era of COVID-19 pandemic: Potential pros and cons

V. A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## SUMMARY

This review article shows evidence that while PPI treatment may be associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection, recent findings have shown no effect of current PPI treatment on COVID-19 outcome, suggesting that previous inconsistent results were likely due to differences in study design and population. Attempts to transfer patients with COVID-19 infection to H<sub>2</sub> histamine blockers are not entirely justified, since despite some positive aspects in the effect on the virus, standard therapeutic doses of drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease and other acid-associated diseases are insufficient to achieve a clinical effect at this category of patients.

**KEY WORDS:** acid-associated diseases, PPIs, H<sub>2</sub> histamine blockers, COVID-19, treatment.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

В последнее десятилетие в некоторых исследованиях отмечалось, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) может способствовать более тяжелому течению и смертности у пациентов с вирусными инфекциями из-за их побочных эффектов [1, 2]. Данные неблагоприятные эффекты ИПП включают в себя ингибирование ферментативной активности диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) с последующим ингибированием синтазы оксида азота и относительным увеличением воспалительных и тромботических процессов преимущественно с сердечно-сосудистыми последствиями, а другим неблагоприятным эффектом являются повреждения в основном в почечных канальцах с формированием рецидивирующего острого интерстициального нефрита [3]. ИПП также способны ингибировать функцию нейтрофилов, тем самым нарушая ответ иммунной системы на инфекции, так как нейтрофилы являются ключевыми клетками, стоящими на защите организма при борьбе с инфекциями [4]. В поддержку данной гипотезы имеются результаты

исследования, показавшего, что некоторые вирусные инфекции (вирус гриппа, ротавирус, норовирус и синдром коронавирусной инфекции) чаще встречаются у лиц, находящихся на лечении ИПП [5]. По результатам проведенного метаанализа [6] было показано, что применение ИПП сопровождается увеличением риска развития пневмонии, первоначально из-за их подавления желудочной кислоты, а также из-за чрезмерного бактериального роста в желудочно-кишечном тракте. При этом бактерии перемещаются из кишечника и могут колонизировать легкие путем микроаспирации, что было показано в проведенном исследовании [7]. В этом же исследовании было показано, что терапия ИПП может увеличить риск заражения вторичными инфекциями и, как следствие, способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

Другим механизмом, которым прием ИПП может влиять на течение COVID-19, является то, что их прием может привести к снижению всасывания некоторых витаминов [8]. При лечении ИПП, по-видимому, снижается

биодоступность витамина С и, как следствие, снижается содержание витамина С в желудочном соке [9]. В недавно проведенном исследовании была показана эффективность витамина С как в профилактике, так и при лечении тяжелых форм COVID-19. В частности, было отмечено, что низкие дозы (0,5–2,0 г в день) витамина С могут принести значимую пользу пациентам, если принимать их как на ранних стадиях тяжелой формы COVID-19, так и на поздних стадиях инфекции, в то время как высокие дозы данного витамина способны уменьшать некоторые медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6 и эндотелин-1 [10].

В последнее время показаны важная роль магния и витамина D при инфекции COVID-19, а между тем длительный прием ИПП может сопровождаться гипомagneмией [11]. Известно, что низкий уровень магния в сыворотке может быть связан с широким спектром симптомов, включая утомляемость, тетанию, делирий, судороги и аритмии [11]. Длительный прием ИПП может сопровождаться увеличением риска переломов костей, частота которых снижается при использовании витамина D в низких дозах [11]. Как было отмечено, кишечная абсорбция магния происходит через два белка, расположенных на апикальной мембране энтероцитов, – TRPM6 и TRPM7 (транзитный рецепторный потенциал меластатина) [12]. Процесс абсорбции магния оптимально происходит в кислой внутрипросветной среде [13]. Длительное лечение ИПП может сопровождаться снижением активности TRPM6, что приводит к снижению всасывания магния и гипомagneмии [14]. Магнию приписывают несколько функций, включая регуляцию ионных каналов кальция и калия, и более того, жирорастворимый витамин D нуждается в магнии, чтобы принять свою активную форму (1,25[OH]<sub>2</sub>D) [15].

Проведенные в последнее время исследования показали связь между низким уровнем витамина D и повышенной восприимчивостью к заражению инфекцией *SARS-CoV-2*, а также тяжестью течения инфекции [16]. В опубликованном метаанализе, который включал шесть исследований с анализом 5884 госпитализированных пациентов с COVID-19, T. I. Hariyanto *et al.* [17] показали, что применение ИПП было связано с повышенным риском тяжести и смертности от COVID-19. Вместе с тем в совсем недавно проведенном метаанализе [18] было отмечено, что в ранее опубликованных метаанализах длительное лечение ИПП ассоциировалось с повышенным риском инфекции COVID-19 (скорректированное отношение шансов равно 1,08; 95 %-ный доверительный интервал: 1,03–1,13). Среди случаев *SARS-CoV-2* на фоне проводимого лечения ИПП отмечался повышенный риск госпитализации (скорректированный относительный риск равен 1,13 [1,03–1,24]). При этом результаты обновленного метаанализа не показали связи между лечением ИПП и риском инфицирования или смертности – объединенное отношение шансов равно 1,00 (95 % ДИ: 0,75–1,32) и относительный риск равен 1,33 (95 % ДИ: 0,71–2,48). На основании анализа в данной статье допускается,

что лечение ИПП может быть связано с повышенным риском заражения *SARS-CoV-2*, однако результаты метаанализа показали отсутствие влияния текущего использования ИПП на исход COVID-19, тем самым предполагается, что предыдущие противоречивые результаты были более вероятны из-за различий в дизайне исследований и популяции [18].

Вместе с тем имеются и противоположные точки зрения относительно возможности применения ИПП при инфекции COVID-19. Так, существует гипотеза, что ИПП могут играть роль как в профилактике [19], так и лечении пациентов с COVID-19. Более того, на основании имеющихся научных данных предлагается даже использовать ИПП в терапевтических целях при этом вирусе [20], принимая во внимание, что пантопразол и омепразол могут оказывать модулирующее и ингибирующее влияние на аутофагию. По этой причине исследователи в настоящее время рассматривают возможность использования пантопразола как возможную молекулу для лечения пациентов COVID-19. Как известно, ИПП могут также оказывать влияние на регулирование накопления фиброзной ткани, проявляя антифибротические эффекты за счет ингибирования молекул, таких как фибронектин, коллаген и ферменты матриксной металлопротеиназы [21].

В современной литературе не менее активно дискутируются вопросы плюсов и минусов лечения H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами на фоне инфекции COVID-19.

Фамотидин является исключительно специфичным обратным агонистом H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и используется прежде всего для лечения ГЭРБ и других кислотоассоциированных заболеваний. Результаты трех проведенных исследований [22, 23, 24] по применению относительно низких доз фамотидина у пациентов с ГЭРБ на фоне инфекции COVID-19 не показали статистически значимого преимущества данного лечения, что позволяет предположить, что стандартные безрецептурные дозы препарата для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (от 20 до 40 мг перорально в день в несколько приемов) могут быть недостаточны для достижения значительного клинического эффекта у данной категории пациентов. Вместе с тем при назначении фамотидина у пациентов с COVID-19 отмечались статистически значимо более низкие показатели ферритина [22], СРБ и прокальцитонина [23]. Как известно ферритин, СРБ и прокальцитонин являются потенциальными сывороточными предикторами прогноза при инфекции COVID-19 [25]. Согласно результатам исследований, фамотидин может улучшить исходы COVID-19 с помощью нескольких механизмов. Одним из важных механизмов является способность фамотидина ингибировать 3-химотрипсин – подобную протеазу (3CL<sup>pro</sup>), которая обрабатывает белки, необходимые для репликации вируса [26]. Фамотидин также может активировать рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), тем самым уменьшая активную мобилизацию иммунных клеток и развитие сосудистого воспаления [27].

Как оказалось, пневмоциты также реагируют на рецепторы H1 и H2, а реакция может возникать при локальном высвобождении гистамина после дегрануляции тучных клеток [28], следовательно, фамотидин и другие H2-гистаминоблокаторы могут играть роль в воздействии на патологический процесс в легких. В недавно проведенном исследовании 110 пациентов с COVID-19, получавших фамотидин и цетиризин, было показано, что сочетание этих препаратов может быть очень полезным с точки зрения снижения частоты летальных исходов и прогрессирования заболевания у госпитализированных пациентов [29].

## Заключение

Таким образом, данные современной литературы показывают, что, несмотря на то что лечение ИПП может быть связано с повышенным риском заражения SARS-CoV-2, результаты последних исследований продемонстрировали отсутствие влияния текущего лечения ИПП на исход COVID-19, тем самым предполагается, что предыдущие противоречивые результаты были более вероятны из-за различий в дизайне исследования и популяции. Исходя из этого попытки перевода пациентов с кислотоассоциированными заболеваниями на H2-гистаминоблокаторы являются не совсем обоснованными, так как, несмотря на некоторые положительные аспекты в воздействии на COVID-19 (снижение показателей ферритина, ингибирование 3-химолиотрипсин – подобной протеазы, активация рецепторов, связанных с G-белком), стандартные терапевтические дозы препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, безусловно, являются недостаточными для достижения значительного клинического эффекта у данной категории пациентов в сравнении с терапией ИПП.

## Список литературы / References

1. Savarino V., Marabotto E., Furnari M., Zingone F., Zentilin P., Savarino E. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety – a narrative review. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 842–852.
2. Sasaki T., Nakayama K., Yasuda H., Yamaya M. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 91–103.
3. Savarino V., Dulbecco P., Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis* 2016; 48: 851–859.
4. Namazi M.R., Jowkar F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 215–217.
5. Charpiat B., Bleyzac N., Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Investig* 2020; 40: 897–899.

6. Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E.G., Park S.M., Lee K.S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310–319.
7. Luxemburger H., Sturm L., Biever P., Rieg S., Duerschmied D., Schultheiss M., Neumann-Haefelin C., Thimme R., Bettfeger D. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med* 2021; 289: 121–124.
8. Heidelbaugh J.J. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125–133.
9. Henry E.B., Carswell A., Wirz A., Fyfe V., McColl K.E. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 539–545.
10. Feyaerts A.F., Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 2020; 79–80: 110948.
11. Srinuttha T., Chewcharat A., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Jaber B.L., Suanitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17788.
12. Katopodis P., Karteris E., Katopodis K.P. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf* 2020; 43: 867–880.
13. Thébaud S., Cao G., Venselaar H., Xi Q., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Role of the alpha-kinase domain in transient receptor potential melastatin 6 channel and regulation by intracellular ATP. *J Biol Chem* 2008; 283: 19999–20007.
14. Voets T., Nilius B., Hoefs S., van der Kemp A.W., Droogmans G., Bindels R.J., Hoenderop J.G. TRPM6 forms the Mg2+ influx channel involved in intestinal and renal Mg2+ absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19–25.
15. Uwitonze A.M., Razzaque M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 181–189.
16. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* 2020; 13: 1373–1380.
17. Hariyanto T.I., Prasetya I.B., Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1410–1412.
18. Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundbo L.F., Sandholdt H., Hallas J., Benfield T. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep; 19 (9): 1845–1854.
19. Taştımur Ş., Ataseven H. Is it possible to use Proton Pump Inhibitors in COVID-19 treatment and prophylaxis? *Med Hypotheses* 2020; 143: 110018.
20. Ray A., Sharma S., Sadasivam B. The Potential Therapeutic Role of Proton Pump Inhibitors in COVID-19: Hypotheses Based on Existing Evidences. *Drug Res (Stuttg)* 2020; 70: 484–488.
21. Ghebre Y., Raghu G. Proton pump inhibitors in IPF: beyond mere suppression of gastric acidity. *QJM* 2016; 109: 577–579.
22. Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C., Tracey K.J., Callahan M.V., Abrams J.A. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020; 159: 1129–1131.
23. Mather J.F., Seip R.L., McKay R.G. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115: 1617–1623.
24. Shoaibi A., Fortin S., Weinstein R., Berlin J., Ryan P. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.
25. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
26. Anand K., Ziebuhr J., Wadhvani P., Mesters J.R., Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300: 1763–1767.
27. Birch C.A., Molinar-Inglis O., Trejo J. Subcellular hot spots of GPCR signaling promote vascular inflammation. *Curr Opin Endocrin Metab Res* 2021; 16: 37–42.
28. Krystel-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol*. 2016; 6: 620.
29. Hogan II R.B., Hogan III R.B., Cannon T., Rappai M., Studdard J., Paul D., Doolley T.B. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine – famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020; 63: 101942.

Статья поступила / Received 31.03.2022

Получена после рецензирования / Revised 13.05.2022

Принята в печать / Accepted 17.05.2022

## Сведения об авторе

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинский реабилитации ДПО.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Для переписки: Ахмедов Вадим Адильевич. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

## About author

Akhmedov Vadim A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

For correspondence: Akhmedov Vadim A. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

Для цитирования: Ахмедов В.А. Применение противокислотной терапии в эпоху пандемии COVID-19: потенциальные плюсы и минусы. *Медицинский алфавит*. 2022; (12): 38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-12-38-40>.

For citation: Akhmedov V.A. Using anti-acid therapy in era of COVID-19 pandemic: Potential pros and cons. *Medical alphabet*. 2022; (12):38–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-12-38-40>.

