

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-245-253
EDN: VNZABM

УДК 616.34-085.243.3-06:616.98:578.834.1

**Т.Е. Куглер*, И.С. Маловичко, В.Б. Гнилицкая,
А.Л. Христуленко, Н.Ф. Яровая**ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», Донецк, ДНР

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

**T.E. Kugler *, I.S. Malovichko, V.B. Gnilitskaya,
A.L. Khristulenko, N.F. Yarovaya**State Educational Organization of Higher Professional Education
«M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

Proton Pump Inhibitors in the COVID-19 Pandemic

Резюме

Безопасность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) при коронавирусной инфекции (COVID-19) является недостаточно изученной. ИПП являются мощными супрессорами желудочной секреции и входят в десятку наиболее широко используемых препаратов в мире. Предполагается, что препараты влияют на восприимчивость к вирусу, тяжесть течения и исходы у пациентов с диагнозом COVID-19. Это беспокойство основано на механизме действия ИПП — подавлении кислотности желудочного сока, который считается первой линией защиты от инфекций. В совокупности результаты большинства исследований и метаанализов подтверждают возможность того, что использование ИПП может способствовать развитию более тяжелой формы COVID-19. Однако учесть все потенциальные факторы риска тяжести COVID-19 в реальной клинической практике представляется затруднительным, поэтому следует с большой осторожностью относиться к выводам о причинно-следственных связях применения ИПП. Дополнительная интересная точка зрения на использование ИПП во время пандемии заключается в том, что их прием может привести к снижению всасывания некоторых витаминов. С другой стороны, в литературе появилось несколько исследований в отношении защитных терапевтических эффектов ИПП. Все больше доказательств иммуномодулирующей и антифиброзной роли ИПП, что может быть использовано в лечении COVID-19. Кроме того, способность препаратов подщелачивать содержимое эндосом и лизосом служит препятствием для проникновения вируса в клетки. В представленном обзоре проанализированы возможные эффекты приема ИПП у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, смертность, тяжесть течения, факторы риска, лечение, витамины

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.01.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Для цитирования: Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Гнилицкая В.Б. и др. ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 245-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-245-253. EDN: VNZABM

Abstract

The safety of proton pump inhibitors (PPIs) use in coronavirus infection (COVID-19) is not well understood. PPIs are potent suppressors of gastric secretion and become one of the ten most widely used drugs in the world. They are expected to influence virus susceptibility, severity, and outcomes in patients diagnosed with COVID-19. This concern is based on their mechanism of action — suppression of gastric acidity, which is considered the first line of defense against infections. Taken together, the results of most studies and meta-analyses support that PPIs use has been associated with increased risk of COVID-19 and severe outcomes. However, taking into account all potential risk factors for disease severity seems impossible in the real world in the context of COVID-19, so conclusions about causal relationships between PPI use and COVID-19 should be treated with great caution.

*Контакты: Татьяна Евгеньевна Куглер, e-mail: kugler2@mail.ru

*Contacts: Tatyana E. Kugler, e-mail: kugler2@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>

An additional interesting point about the use of PPIs in the pandemic is that it reduced absorption of certain vitamins. On the other hand, several studies have appeared in the literature regarding the protective therapeutic effects of PPIs. There is growing evidence of an immunomodulatory and antifibrotic role of PPIs that could be used in the treatment of COVID-19. In addition, their ability to alkalinize the contents of endosomes and lysosomes serves as an obstacle to the penetration of the virus into host cells. This review analyzes the possible effects of PPIs in patients with COVID-19.

Key words: proton pump inhibitors, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, mortality, severe outcomes, risk factors, treatment, vitamins

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.03.2022

Accepted for publication on 05.04.2022

For citation: Kugler T.E., Malovichko I.S., Gnilitkaya V.B. et al. Proton Pump Inhibitors in the COVID-19 Pandemic. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 245-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-245-253. EDN: VNZABM

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТФаза — аденозинтрифосфатаза, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

Введение

Коронавирус тяжелого острого респираторно-го синдрома 2 (SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) послужил причиной развития пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), о которой впервые было сообщено в декабре 2019 г. [1]. Заражение SARS-CoV-2 привело к более чем 5,9 млн смертей во всем мире от COVID-19 к началу 2022 г., вызвав глобальный кризис в области здравоохранения [2]. Хотя основные постинфекционные проявления, вызванные этим вирусом, включают поражение дыхательной системы, было обнаружено, что SARS-CoV-2 затрагивает почти все органы, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [3]. Tian Y., et al. (2020) [4] описали наличие желудочно-кишечных симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с частотой от 3% до 79%.

Существует несколько подтвержденных факторов риска тяжелого течения COVID-19: пожилой возраст, курение, ожирение, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, наличие хронических заболеваний легких, почек, сердечно-сосудистой системы [1]. Были высказаны также опасения относительно использования различных лекарственных препаратов в контексте COVID-19. Появились данные, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) обладают возможным модулирующим действием на тяжесть заболевания [5]. Однако в дальнейшем не были получены доказательства положительной или отрицательной связи использования ингибиторов АПФ при COVID-19 [6-8].

На сегодняшний день существует неопределенность в отношении безопасности использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) при инфицировании SARS-CoV-2, поскольку имеющиеся данные указывают как на защитные, так и неблагоприятные эффекты. Предполагается, что ИПП влияют на восприимчивость к вирусу, тяжесть течения и исходы у пациентов с COVID-19. Это беспокойство основано на механизме

действия препаратов — подавлении кислотности желудочного сока [9]. SARS-CoV-2 имеет сходство с двумя другими ранее идентифицированными коронавирусами, а именно с тяжелым острым (SARS-CoV) и ближневосточным (MERS-CoV) респираторными синдромами [10]. Сообщалось, что SARS-CoV инактивируется в кислых условиях (рН 1,0-3,0), тогда как более высокий уровень рН желудочного сока в диапазоне, достигаемом с помощью ИПП, не инактивирует вирус [11]. Это представляется важным, поскольку SARS-CoV-2 может попадать в организм не только через дыхательную, но и пищеварительную систему [3]. Вирус использует рецептор АПФ-2, который широко экспрессируется в ЖКТ, для быстрого проникновения и репликации в энтероцитах [12]. Кроме того, поскольку кишечник является самым большим иммунным органом и способен принимать колонии быстро реплицирующего SARS-CoV-2, существует опасение, что вирус может распространиться за пределы ЖКТ, в том числе в дыхательные пути через «ось кишечник-легкие» [3, 13]. Таким образом, желудочный сок считается первой линией защиты, и риск заражения вирусной инфекцией повышается при пониженной кислотности [14].

В представленном обзоре проанализирована безопасность применения ИПП в период пандемии COVID-19. Был проведен поиск исследований, посвященных связи приема ИПП и коронавирусной инфекции, в трёх электронных базах данных, включая MEDLINE/PubMed, Кокрановскую библиотеку и Google Scholar в период с января 2020 г. по март 2022 г.

Прием ИПП как фактор риска и тяжелого течения COVID-19

ИПП являются мощными супрессорами желудочной секреции и входят в десятку наиболее широко используемых препаратов в мире. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США (FDA) одобрило эти препараты для долгосрочной терапии ряда желудочно-кишечных заболеваний, включающих пептическую язву, пищевод Барретта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера-Эллисона, а также для профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Однако менее, чем за 30 лет, использование ИПП превратилось в эпидемию в области здравоохранения — назначение без четких показаний регистрируется до 70% случаев. По данным исследований ИПП назначаются 2/3 госпитализированных пациентов без соответствующих показаний [15]. Принято считать, что ИПП относительно хорошо переносятся, в большинстве случаев пациенты описывают такие нежелательные реакции, как головная боль, сыпь, головокружение и желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, боль в животе, метеоризм, запор и диарею. В целом, врачи не обеспокоены серьезными побочными эффектами ИПП при утвержденных дозировках в течение короткого периода лечения, составляющего около двух недель. Но при длительном, часто необоснованном применении, количество нежелательных явлений значительно нарастает [16, 17]. Хотя крупное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) Moayyedi P., et al. (2019), включавшее 17 598 пациентов, не подтвердило большинство предполагаемых побочных эффектов, было обнаружено, что ежедневное употребление ИПП в течение 3 лет увеличивало вероятность кишечной инфекции на 33% (отношение шансов (ОШ)=1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,75) [18]. Этот эффект, вероятно, был связан с гипохлоргидрией и возникал из-за того, что длительное использование ИПП снижало микробное разнообразие в кишечнике, способствующее колонизации некоторых патогенных кишечных бактерий [19]. При этом авторы не обнаружили повышенного риска для наиболее опасных ассоциаций, о которых ранее сообщалось, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ОШ=1,04; ДИ 0,93–1,15), заболевания почек (ОШ=1,17; ДИ 0,94–1,45), деменция (ОШ=1,20; ДИ 0,81–1,78), пневмония (ОШ=1,02; ДИ 0,87–1,19), переломы (ОШ=0,96; ДИ 0,79–1,17), злокачественные новообразования (ОШ=1,04; ДИ 0,77–1,40) [18, 20]. Хотя не все исследователи согласны с корректностью методологии и длительности проведенной работы, считая недостаточными доказательства продолжительного безопасного применения ИПП [21, 22].

В июле 2020 г. Almario C.V., et al. [23] провели онлайн-опрос среди американского населения (n=53 130), определивший 6,4% участников с положительным результатом теста на COVID-19. При выполнении регрессионного анализа было обнаружено, что у лиц, использующих ИПП 1 раз/сут (ОШ= 2,15; 95% ДИ 1,90–2,44) или 2 раза/сут (ОШ=3,67; 95% ДИ 2,93–4,60), значительно увеличились шансы на получение положительного результата теста на COVID-19, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (таблица 1). Однако исследование имело ряд существенных недостатков: группа, получавшая ИПП, была моложе, чем

общая выборка; количество участников, протестированных на COVID-19, не было указано ни в когорте, ни в отдельных группах; неясно, были ли участники контрольной группы протестированными и COVID-19-отрицательными, или они представляли собой совокупность протестированных и непроверенных участников [24]. Tarlow B., et al. (2020) [25] указали также на недостатки необычного распределения демографических данных в работе Almario C.V.

Напротив, Lee S.W., et al. (2021) [1] обнаружили данные общенационального когортного исследования и сообщили, что краткосрочное текущее использование ИПП может быть фактором риска развития тяжелой формы COVID-19, но не заражения. Аналогичным образом, Zhou J., et al. (2021) [26] представили данные о связи приема ИПП с тяжелыми исходами COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, интубацию или смерть. По результатам ретроспективного обсервационного исследования 152 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19, Luxenburger H., et al. (2021) [27] заявили о повышенном риске вторичных инфекций (уровень статистической значимости $p=0,032$) и острого респираторного дистресс-синдрома при приеме ИПП после учета других предрасполагающих сопутствующих заболеваний. Более того, ГЭРБ также стала важным независимым прогностическим фактором ($p=0,034$), что указывает на важную роль микроаспирации в патогенезе вторичной инфекции у данной категории пациентов.

Метаанализ, проведенный Kim H.V., et al. (2021), выявил значимую взаимосвязь между использованием ИПП и тяжелыми исходами COVID-19 (в том числе развитием острого респираторного дистресс-синдрома), хотя и с высокой степенью гетерогенности (отношение рисков (ОР) =1,53; 95% ДИ 1,20–1,95, $I^2=74,6\%$) [28]. Что касается анализа подгрупп пациентов, принимавших ИПП, увеличение тяжелых исходов COVID-19 наблюдалось у лиц моложе 60 лет, азиатской национальности и при госпитализации. Однако при отдельном анализе исследований с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) или статус курения значимой связи не наблюдалось. Все исследования, вошедшие в метаанализ, имели обсервационный дизайн. Некоторые важные факторы, связанные с использованием ИПП при COVID-19, не были учтены в нескольких исследованиях. Например, использование сопутствующих препаратов, таких как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или статины. В то время как в других исследованиях, которые были скорректированы с учетом этих факторов, значимой связи между использованием ИПП и тяжестью COVID-19 не наблюдалось (ОР =1,24, 95% ДИ: 0,76–2,00, $I^2=68,7\%$).

По данным Israelsen S.B., et al. (2021) (n = 83 224) [29] текущее использование ИПП ассоциировалось с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 и не было связано с увеличением риска тяжелых исходов заболевания, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии или смерть, как сообщалось в предыдущих метаанализах [30–33]. Кроме того, многоцентровое исследование в Северной Америке и общенациональное

исследование в Соединенном Королевстве, не включенные ни в один из метаанализов, также не обнаружили связи между применением ИПП и тяжелыми исходами COVID-19 [34, 35].

При проведении метаанализа итальянскими исследователями под руководством Zippi M. (2021) [9] не наблюдалось отличий в тяжести течения или смертности вследствие COVID-19 между пациентами, принимавшими и не принимавшими ИПП.

Другая точка зрения на использование ИПП во время пандемии COVID-19 заключается в том, что их применение может привести к снижению всасывания некоторых витаминов [36]. ИПП уменьшают биодоступность витамина С, что приводит к снижению его концентрации [37]. Данное наблюдение важно в контексте COVID-19, учитывая данные Feuyaerts A.F. et al. (2020) [38], что низкие дозы (0,5-2 г/сут) витамина С могут быть использованы для профилактики,

Таблица 1. Крупные исследования и метаанализы, посвященные изучению связи между приемом ИПП и COVID-19

Table 1. Large studies and meta-analyses examining the association between PPI use and COVID-19

№	Автор/ Author	Дизайн исследования/ Study design	Общее количество пациентов/ Number of patients	Риск заражения COVID-19/ Risk of COVID-19	Риск тяжелых исходов и смертность от COVID-19/ Severe outcomes and mortality risk of COVID-19
1.	Almario C.V. et al. [23]	Онлайн-опрос/ Online survey	53 130 (14 855 принимали ИПП 1р/д)/ 53 130 (14 855 PPI use once daily)/	ОШ=2,15 (95% ДИ 1,90-2,44) / OR=2,15 (95% CI 1,90-2,44)	н/д no data
2.	Lee S.W. et al. [1]	Общенациональное когортное исследование/ Nationwide cohort study	132 216 (14 163 принимали ИПП)/ 132 216 (14 163 PPI users)	*ОШ=0,90 (95% ДИ 0,78-1,01)/ *OR=0,90 (95% CI 0,78-1,01)	ОШ=1,90 (95% ДИ 1,46-2,77)/ OR=1,90 (95% CI 1,46-2,77)
3.	Zhou J. et al. [26]	Общетерриториаль- ное исследование/ Territory-wide study	4 445 (524 принимали ИПП)/ 4 445 (524 PPI users)	*ОШ=1,18 (95% ДИ 1,13-1,23)/ *OR=1,18 (95% CI 1,13-1,23)	ОР=2,73 (95% ДИ 2,05-3,64)/ HR=2,73 (95% CI 2,05-3,64)
4.	Kim H.B. et al. [28]	Метаанализ/ Meta-analysis	18 109 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 18 109 (no data about PPI users)	*ОШ=1,26 (95% ДИ 0,89-1,79)/ *OR=1,26 (95% CI 0,89-1,79)	ОР=1,53 (95% ДИ 1,20-1,95)/ HR=1,53 (95% CI 1,20-1,95)
5.	Israelsen S.B. et al. [29]	Общенациональное исследование и метаанализ/ Nationwide study and meta-analysis	83 224 (4 473 принимали ИПП)/ 83 224 (4 473 PPI users)	ОШ=1,08 (95% ДИ 1,03-1,13) / OR=1,08 (95% CI 1,03-1,13)	*ОШ=1,0 (95% ДИ 0,75-1,32)/ *OR=1,0 (95% CI 0,75-1,32)
6.	Kow C.S. et al. [30]	Метаанализ/ Meta-analysis	37 372 (14 452 принимали ИПП)/ 37 372 (14 452 PPI users)	н/д no data	ОШ=1,46 (95% ДИ 1,34-1,60)/ OR=1,46 (95% CI 1,34-1,60)
7.	Li G.F. et al. [31]	Метаанализ/ Meta-analysis	318 261 (87 074 принимали ИПП)/ 318 261 (87 074 PPI users)	*ОШ=1,33 (95% ДИ 0,86-2,07)/ *OR=1,33 (95% CI 0,86-2,07)	ОШ=1,67 (95% ДИ 1,19-2,33)/ OR=1,67 (95% CI 1,19-2,33)
8.	Kamal F. et al. [32]	Метаанализ/ Meta-analysis	21 285 (н/д о количестве ИПП-пользователей) / 21 285 (no data about PPI users)	н/д no data	ОШ=1,79 (95% ДИ 1,25-2,57) — тяжелые исходы/ OR=1,79 (95% CI 1,25-2,57) — severe outcomes ОШ=2,12 (95% ДИ 1,29-3,51) — смертность/ OR=2,12 (95% CI 1,29-3,51) — mortality
9.	Toubasi A.A. et al. [33]	Метаанализ/ Meta-analysis	195 230 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 195 230 (no data about PPI users)	*ОШ=1,19 (95% ДИ 0,62-2,28)/ *OR=1,19 (95% CI 0,62-2,28)	ОШ=1,67 (95% ДИ 1,41-1,97)/ OR=1,67 (95% CI 1,41-1,97)
10.	Zippi M. et al. [9]	Метаанализ/ Meta-analysis	42 086 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 42 086 (no data about PPI users)	н/д no data	*ОШ=1,65 (95% ДИ 0,62-4,35, p=0,314) — тяжелые исходы/ *OR=1,65 (95% CI 0,62-4,35, p=0,314) — severe outcomes *ОШ=1,77 (95% ДИ 0,62-5,03, p=0,286) — смертность/ *OR=1,77 (95% CI 0,62-5,03, p=0,286) — mortality

Примечания: *результаты исследования не являются статистически значимыми; ДИ — доверительный интервал, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, н/д — нет данных

Notes: *study results are not statistically significant; CI — confidence interval, PPI — proton pump inhibitors; HR — hazard ratio; OR — odds ratio

а высокие дозы приводят к снижению уровня медиаторов воспаления (интерлейкин-6 и эндотелин-1) при развитии тяжелой формы заболевания. Преимущества использования высоких доз витамина С в лечении COVID-19 также были представлены Hoang B.X., et al. (2020) [39]. Что касается роли магния и витамина D в патогенезе коронавирусной инфекции, следует учитывать гипомагниемиию, как один из побочных эффектов использования ИПП. Кишечная абсорбция магния происходит посредством двух белков, расположенных на апикальной мембране энтероцитов — TRPM6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 6) и TRMP7 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7) [40–42]. ИПП снижают активность TRPM6, что приводит к уменьшению всасывания магния и возникновению гипомагниемии [43]. Жирорастворимому витамину D необходим магний, чтобы принять свою активную форму (1,25[ОН]2D) [44], при этом все больше и больше научных работ показывают связь между низким уровнем витамина D и повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, а также тяжестью клинического течения заболевания [45, 46].

Следует отметить, что трактовать результаты исследований можно по-разному. Например, полученные данные о снижении противовоспалительной активности нейтрофилов при приеме ИПП, одни авторы рассматривают как фактор агрессии, учитывая уменьшение защиты от инфекционных агентов [28]. Другие исследователи предполагают, что данный феномен является протективным фактором, поскольку способность ИПП ингибировать выработку провоспалительных цитокинов свидетельствует об их способности подавлять цитокиновый шторм, связанный с COVID-19, и препятствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома [30].

В совокупности большинство вышеупомянутых исследований подтверждают возможность того, что использование ИПП может быть фактором риска развития более тяжелой формы COVID-19. Однако результаты научных работ следует интерпретировать с осторожностью, поскольку некоторые исследования дают ограниченную информацию о типе, дозе изучаемого препарата, продолжительности приема, сопутствующей терапии, а также показаниях к применению ИПП [47]. Большинство работ представляют собой ретроспективные обсервационные когорты или исследования по типу случай-контроль, которые склонны к систематической ошибке даже после проведения надлежащих корректировок. Например, существует значительный риск протопатической предвзятости, как в случае повышенного риска развития пневмонии при приеме ИПП [48]. Протопатическая предвзятость или обратная причинно-следственная связь является источником систематической ошибки, когда условия воздействия изменяются в ответ на демонстрацию потенциальных последствий. Курение, прием НПВП и ожирение повышают риск развития гастроэзофагеального рефлюкса и тяжесть течения ГЭРБ. Поскольку пациенты с ГЭРБ, принимающие ИПП, имеют

повышенный риск развития пневмонии, увеличение числа тяжелых исходов COVID-19 может произойти вследствие ожирения, курения или приема НПВП, а не из-за использования ИПП.

Примечательно, что все исследования, сообщающие о влиянии ИПП на тяжесть течения COVID-19, существенно различались по дизайну. Во-первых, исследуемые популяции были неоднородны, включая представителей разных национальностей и возрастов (от молодых до пожилых с несколькими сопутствующими заболеваниями), госпитализированных и не госпитализированных пациентов. Во-вторых, некоторые исследования имели очевидные недостатки дизайна. Например, сомнительная достоверность метода выборки в онлайн-опросе американского населения [23] была отмечена многими учеными [49–52]. Американский колледж гастроэнтерологии выпустил информационный бюллетень для гастроэнтерологов и пациентов на основе этой работы. Однако Tarlow B., et al. (2020) [25], изучив связь между использованием ИПП и COVID-19, используя базы данных Stanford STARR, не получили подтверждения результатов исследования Almario C.V. [23], сделав вывод, что перед внесением изменений в практику необходимо более тщательное изучение вопроса и независимая проверка данных в надежных медицинских базах, не основанных на опросах.

Сила наблюдаемых ассоциаций в большинстве исследований была относительно слабой и находилась в зоне «потенциального смещения» (если ОШ <3 по результатам наблюдательных исследований, то можно говорить лишь о слабой связи между двумя событиями, носящей в таких случаях мультифакториальный характер, но не о причинно-следственной зависимости). Известно, что на исходы COVID-19 влияет множество факторов, включая мужской пол, возраст, географический регион, сопутствующие заболевания [53], соответственно, результаты необходимо интерпретировать применительно к конкретной группе населения. Например, Gao M., et al. (2021) [54] сообщили, что пациенты с ИМТ >23 кг/м² имеют линейное увеличение риска тяжелой формы COVID-19, ведущей к смерти. Perez-Araluce R., et al. (2021) [55] обнаружили, что соблюдение средиземноморской диеты было связано с более низким риском COVID-19. Следовательно, нельзя игнорировать ИМТ и влияние диеты пациента на риск и тяжесть течения заболевания, что наблюдалось в некоторых исследованиях.

Связь между использованием ИПП и тяжелыми последствиями COVID-19 была наиболее заметной в Азии. Первый возможный механизм — использование ИПП может подавлять секрецию желудочного сока в большей степени у азиатов из-за меньшей массы париетальных клеток. Во-вторых, частота генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 выше у азиатов по сравнению с представителями других регионов, что облегчает замедление метаболизма ИПП, и, следовательно, степень ингибирования кислотности желудочного сока может быть сильнее [56]. Наконец, распространенность инфекции *Helicobacter pylori*

в Азии выше, чем в Европе или Северной Америке [57], в связи с чем, ИПП могут сильнее ингибировать секрецию желудочного сока. Исследование Mena G.E., et al. (2021) [58], опубликованное в журнале Science (журнал Американской ассоциации содействия развитию науки), показало, что социально-экономический статус влияет на смертность, связанную с COVID-19, что также не учитывалось в большинстве приведенных исследований.

По данным Burchill E., et al. (2021) [59] COVID-19 оказывает прямое или косвенное влияние на микробиоту кишечника, предполагая разницу в иммунном ответе на возбудителя. Использование масок, соблюдение гигиены, социальное дистанцирование также влияют на исходы COVID-19. Учет всех потенциальных факторов риска, таких как ИМТ, диета, географический район, социально-экономический статус, состояние микробиоты кишечника, степень уменьшения социального взаимодействия и другие, еще не выявленные причины, кажется невозможным в реальной клинической практике, поэтому следует с большой осторожностью относиться к выводам о причинно-следственных связях применения ИПП и COVID-19.

Прием ИПП не ухудшает течение COVID-19

Было проведено несколько исследований, основанных на экспериментальных данных, подтвердивших преимущества использования ИПП при COVID-19 [24]. Tastemur S., et al. (2020) [60] предположили, что ИПП могут играть определенную роль в профилактике и лечении COVID-19, благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и антифибротическим свойствам.

Ray A., et al. (2020) [61] на основании имеющихся научных работ, предложили использовать ИПП в терапевтических целях при лечении COVID-19 (рис.1). Исследование *in vitro* показало, что препараты могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли- α [62]. Кроме того, имеются данные, подтверждающие защитную роль омепразола и лансопразола в снижении окислительного стресса в эпителиальных и эндотелиальных клетках желудка. Было показано, что лансопризол снижает количество моноцитов, экспрессирующих ICAM-1 (Inter-Cellular

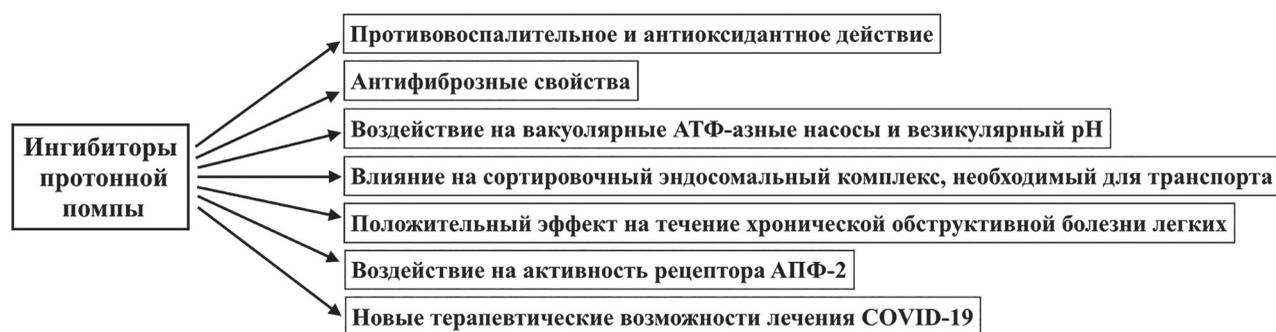


Рисунок 1. Потенциальные благоприятные эффекты ингибиторов протонной помпы (адапт. из Ray A., et al. [61])

Примечания: АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, АТФазные — аденозинтрифосфатазные

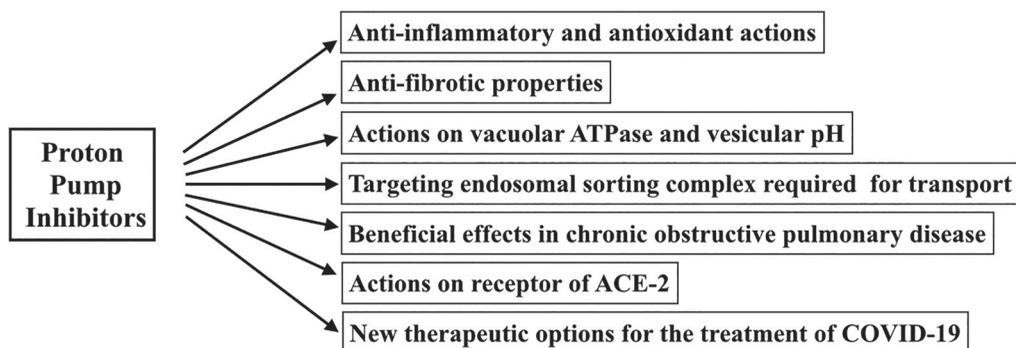


Figure 1. Potential beneficial effects of proton pump inhibitors. (adapt. from Ray A., et al. [61])

Notes: ACE-2 — angiotensin-converting enzyme 2, ATPase — adenosine triphosphatases

Adhesion Molecule 1), в периферической крови. По результатам исследования *in vivo*, омепразол снижал продукцию цитокинов эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки [61].

ИПП также способны регулировать фиброгенез, проявляя антифибротические свойства за счет ингибирования таких молекул, как фибронектин, коллаген и ферменты матриксной металлопротеиназы [63]. Многие исследования связывают использование ИПП с клиническим улучшением у пациентов, страдающих идиопатическим легочным фиброзом. Эти данные представляются важными, поскольку обсуждается применение антифибротических средств в лечении COVID-19 [61].

Вакуолярная аденозинтрифосфатаза (АТФаза), расположенная на плазматической мембране и на поверхности кислых органелл, таких как лизосомы и эндосомы, является одним из ключевых факторов, контролирующих везикулярный pH [64]. Подкисление эндосомы, опосредованное вакуолярной АТФазой, является важным шагом для проникновения вирусов, включая коронавирусы. Применение ИПП приводит к закислению цитозоля и подщелачиванию эндолизосом [65]. Скрининг *in vitro* 60 одобренных FDA препаратов выявил противовирусную активность омепразола, что обосновывает его применение при COVID-19 [66]. Было доказано, что прием омепразола, наряду с вонопрозаном, связан с повышением pH внутри эндосом и аппарата Гольджи. Предполагается, что это происходит либо за счет блокирования насосов вакуолярной АТФазы, либо за счет действия в качестве буфера pH. Такие изменения уровня pH будут мешать обработке белка шипа (S1) эндосомальными протеазами и ограничивать распространение инфекции SARS-CoV-2 [61].

Как упоминалось ранее, SARS-CoV-2 использует АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в организм человека [12], при этом активность АПФ-2 зависит от уровня pH. Считается, что pH в диапазоне 7-7,5 оптимален для его функционирования [67]. Известно, что ИПП имеют тенденцию подщелачивать внутрипросветную среду путем ингибирования вакуолярной АТФазы. Поскольку значительное снижение активности рецепторов АПФ-2 происходит при pH выше 7,5, использование ИПП, повышающих уровень pH, может препятствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки [61].

В дополнение к прямому противовирусному действию, ИПП также могут использоваться совместно с другими терапевтическими средствами. В исследовании *in silico* омепразол повышал эффективность апротинина — ингибитора сериновой протеазы, и ремдесвира в 2,7 и 10 раз, соответственно [68]. Таким образом, комбинация апротинина и ремдесвира с омепразолом может быть потенциальным кандидатом для лечения COVID-19. Комбинация ИПП с НПВП, обладающими противовирусными свойствами, такими как индометацин, также была предложена в качестве нового терапевтического варианта при COVID-19 [69].

Таким образом, противовирусный механизм ИПП нуждается в дальнейшем изучении в клинических исследованиях, необходимых для подтверждения возможности использования ИПП в лечении COVID-19.

Заключение

На сегодняшний день существует неопределенность в отношении безопасности использования ИПП в период пандемии COVID-19, поскольку имеющиеся данные указывают как на защитные, так и неблагоприятные эффекты. В совокупности результаты большинства исследований и метаанализов подтверждают возможность того, что прием ИПП может быть фактором риска развития более тяжелой формы COVID-19. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая различный дизайн исследований, ограниченную информацию о сопутствующей терапии и других факторах риска тяжести заболевания, показаниях к применению ИПП и риск протопатической предвзятости. Существуют доказательства, что ИПП могут играть определенную положительную роль в профилактике и лечении COVID-19, благодаря их противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим свойствам. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых и проспективных исследований для получения более убедительных доказательств, учитывая, что наличие эффектов применения ИПП, вероятно, повлияет на принятие клинических решений при COVID-19.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Куглер Т.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>): окончательное утверждение публикации рукописи; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Маловичко И.С.: сбор, анализ и интерпретация данных

Гнилицкая В.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-8200>): сбор, анализ и интерпретация данных

Христуленко А.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-4715>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Яровая Н.Ф.: формулировка выводов, работа с литературой

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kugler T.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>): final approval for the publication of the manuscript; consent of the author to be responsible for all aspects of the work

Malovichko I.S.: data collection, analysis and interpretation

Gnilitskaya V.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-8200>): data collection, analysis and interpretation

Khristulenko A.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-4715>): critical intellectual content check

Yarova N.F.: formulation of conclusions, work with literature

Список литературы/References

- Lee SW, Ha EK, Yeniova AO, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70(1):76-84. doi:10.1136/gutjnl-2020-322248
- World Health Organization (WHO) Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (date of the application: 01.03.2022)

3. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831-1833.
4. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51: 843-851.
5. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2441-8. doi:10.1056/NEJMoa2008975
6. Sattar Y, Mukuntharaj P, Zghouzi M, et al. Safety and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in COVID-19 population. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):405-416. doi:10.1007/s40292-021-00462-w
7. Morales DR, Conover MM, You SC, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health*. 2021; 3(2): e98-e114. doi:10.1016/S2589-7500(20)30289-2
8. Wang Y, Chen B, Li Y, et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1370-1377. doi: 10.1002/jmv.26625
9. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021; 9(12): 2763-2777. doi:10.12998/wjcc.v9.i12.2763
10. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35: 1545-1549.
11. Darnell ME, Subbarao K, Feinstone SM, et al. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods*. 2004; 121(1): 85-91. doi:10.1016/j.jviromet.2004.06.006
12. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369: 50-4.
13. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285: 198018.
14. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96: 94-102. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto960202.x
15. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Почечная безопасность ингибиторов протонной помпы. *Архив внутренней медицины*. 2017. 6 (38): 415-422.
Dyadyk A.I., Kugler T.E. Renal safety of proton pump inhibitors. *Archive of internal medicine*. 2017; 7(6):415-422. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422
16. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759. doi:10.7759/cureus.12759
17. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153: 35-48.
18. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157: 682-91.e2.
19. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: Implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.18
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *РЖГГК*. 2020;30(6):7-18.
21. Simin J, Liu Q, Fornes R, et al. Safety of proton pump inhibitors questioned based on a large randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1172-1178. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.067
22. Losurdo G, Di Leo A, Leandro G. What is the optimal follow-up time to ascertain the safety of proton pump inhibitors? *Gastroenterology* 2019; 158: 1175. h doi:10.1053/j.gastro.2019.09.053
23. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(10): 1707-1715. doi:10.14309/ajg.0000000000000798
24. Zhang XY, Li T, Wu H, et al. Analysis of the effect of proton-pump inhibitors on the course of COVID-19. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 287-298. doi:10.2147/JIR.S292303
25. Tarlow B, Gubatan J, Khan MA, et al. Are proton pump inhibitors contributing to SARS-COV-2 infection? *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(11): 1920-1921. doi:10.14309/ajg.0000000000000933
26. Zhou J, Wang X, Lee S, et al. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. *Gut*. 2021; 70(10): 2012-2013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323668
27. Luxemburger H, Sturm L, Biever P, et al. 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(1): 121-124. doi:10.1111/joim.13121
28. Kim HB, Kim JH, Wolf BJ. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 1-9. doi:10.1007/s00228-021-03255-1
29. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A, et al. Proton pump inhibitor use is not strongly associated with SARS-CoV-2 related outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(9): 1845-1854.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.011
30. Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2021; 289(1): 125-128. doi: 10.1111/joim.13183
31. Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021; 70(9): 1806-1808. doi:10.1136/gutjnl-2020-323366
32. Kamal F, Khan MA, Sharma S, et al. Lack of consistent associations between pharmacologic gastric acid suppression and adverse outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2021; 160(7): 2588-2590.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.028
33. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR, et al. Proton pump inhibitors: current use and the risk of coronavirus infectious disease 2019 development and its related mortality. Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2021; 52(6): 656-659. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.004
34. Fan X, Liu Z, Miyata T, et al. Effect of acid suppressants on the risk of COVID-19: A propensity score-matched study using UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 455-458.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.028
35. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(7): 1355-1365.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.041
36. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2013; 4(3): 125-133. doi:10.1177/2042098613482484
 37. Henry EB, Carswell A, Wirz A, et al. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(6): 539-45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02568.x
 38. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition.* 2020; 79-80: 110948. doi:10.1016/j.nut.2020.110948
 39. Hoang BX, Shaw G, Fang W, et al. Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23: 256-262. doi:10.1016/j.jgar.2020.09.025
 40. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(44):e17788. doi:10.1097/MD.00000000000017788
 41. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, et al. Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7. *Cell.* 2003; 114(2): 191-200. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00556-7
 42. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of drug-induced hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020; 43(9): 867-880. doi: 10.1007/s40264-020-00947-y
 43. Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem.* 2004; 279(1): 19-25. doi: 10.1074/jbc.M311201200
 44. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118(3): 181-189. doi: 10.7556/jaoa.2018.037
 45. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020; 13(10): 1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
 46. Fiorino S, Zippi M, Gallo C, et al. The rationale for a multi-step therapeutic approach based on antivirals, drugs and nutrients with immunomodulatory activity in patients with coronavirus-SARS2-induced disease of different severities. *Br J Nutr.* 2021; 125(3): 275-293. doi:10.1017/S0007114520002913
 47. Hariyanto TI, Prasetya IB, 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(12): 1410-1412. doi:10.1016/j.dld.2020.10.001
 48. Wang C-H, Li C-H, Hsieh R, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18: 163-172. doi:10.1080/14740338.2019.1577820
 49. Aby ES, Rodin H, Debes JD. Proton pump inhibitors and mortality in individuals with COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1918. doi:10.14309/ajg.0000000000000992
 50. Dahly D, Elia M, Johansen M. A letter of concern regarding increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors by Almario, Chey, and Spiegel. *Zenodo.* 2020; 00: 1. doi:10.5281/zenodo.3940578
 51. Hajifathalian K, Katz PO. Regarding "Increased Risk of COVID-19 in patients taking proton pump inhibitors". *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1918-1919. doi:10.14309/ajg.0000000000000920
 52. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT. Risk of COVID-19 in patients taking proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 00: 1. doi:10.14309/ajg.0000000000000949
 53. Yang W, Kandula S, Huynh M, et al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2): 203-212. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30769-6
 54. Gao M, Piernas C, Astbury NM, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(6): 350-359. doi:10.1016/S2213-8587(21)00089-9
 55. Perez-Araluce R, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Lázaro CI, et al. Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort. *Clin Nutr.* 2021; S0261-5614(21)00190-4. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.001
 56. Caraco Y, Wilkinson GR, Wood AJJ. Differences between white subjects and Chinese subjects in the in vivo inhibition of cytochrome P450s 2C19, 2D6, and 3A by omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60: 396-404. doi:10.1016/S0009-9236(96)90196-4
 57. van Herwaarden MA, Samson M, van Nispen CHM, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 731-740. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00531.x
 58. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, et al. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science.* 2021; 372(6545): eabg5298. doi: 10.1126/science.abg5298
 59. Burchill E, Lymberopoulos E, Menozzi E, et al. The unique impact of COVID-19 on human gut microbiome research. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 652464.
 60. Taştemur S, Ataseven H. Is it possible to use proton pump inhibitors in COVID-19 treatment and prophylaxis? *Med Hypotheses.* 2020; 143: 110018. doi:10.1016/j.mehy.2020.110018
 61. 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(10): 484-488. doi:10.1055/a-1236-3041
 62. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5(2):91-103. doi:10.1177/1753465810392264
 63. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: novel concepts of proton pump inhibitors as antifibrotic drugs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(12): 1345-1352. doi:10.1164/rccm.201512-2316PP
 64. De Milito A, Iessi E, Logozzi M, et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2007; 67(11): 5408-17. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4095
 65. Pamarthy S, Kulshrestha A, Katara GK et al. The curious case of vacuolar ATPase: regulation of signaling pathways. *Mol Cancer.* 2018; 17(01): 41. doi:10.1186/s12943-018-0811-3
 66. Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.04.03.02384625
 67. Aragao DS, Cunha TS, Arita DY, et al. Purification and characterization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from murine model of mesangial cell in culture. *Int J Biol Macromol.* 2011; 49(1): 79-84. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.03.018
 68. Bojkova D, McCreig JE, McLaughlin K. SARS-CoV-2 and SARS-CoV differ in their cell tropism and drug sensitivity profiles. *bioRxiv.* 2020.04.03.024257. doi:10.1101/2020.04.03.024257
 69. Homolak J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 106044. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106044