

UDK 615.243.4.035
COBISS.SR-ID 78574089

Inhibitori protonске pumpe: procena nuspojave i primena u COVID-19 infekciji

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1), Snežana Pavlović (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA“ BEOGRAD

Sažetak: Inhibitori protonске pumpe (IPP) su među najčešće propisanim lekovima. Njihova upotreba je verovatno čak i veća od procenjene zbog povećanja broja IPP dostupnih bez recepta. Ovi medikamenti se često propisuju za neodgovarajuće indikacije ili nepotrebno dug tretman. Povećana upotreba IPP u poslednje dve decenije dovela je u pitanje dugoročne efekte ovih lekova. Postoje podaci opservacionih studija koji upućuju da IPP u dugotrajnoj upotrebi povećavaju rizik za hronične bolesti bubrega, demenciju, osteoporozu, pneumoniju, infekcije gastrointestinalnog trakta, malapsorpciju minerala i vitamina B 12, kao i da povećavaju rizik od infekcije i težeg toka bolesti COVID-19. Ipak, navedene sumnje još nemaju dovoljno dokaza da potvrde uzročnu vezu poremećaja i korišćenja IPP, a i kada postoji primećen rizik on je uglavnom mali. Postoji potreba za kvalitetnijim studijama koje istražuju ovaj odnos. Inhibitori protonске pumpe propisani za odgovarajuću indikaciju i za odgovarajuće trajanje lečenja su i dalje bezbedni lekovi koji pacijentima donose više koristi nego rizika.

Ključne reči: inhibitori protonске pumpe, nuspojave, COVID-19

UVOD

Inhibitori protonске pumpe (IPP) su najpotentnija grupa lekova koji se koriste za suzbijanje sekrecije želudačne kiseline. Sa pojavom ovih lekova krajem osamdesetih godina prošlog veka, radikalno se promenilo lečenje acido peptičkih poremećaja. IPP postaju jedna od najpropisivanijih grupa lekova u svetu. U farmakoterapiji gastrointestinalnih poremećaja, u značajnoj meri su potisnuli upotrebu histaminskih H2 blokatora, kao druge važne ili starije grupe antisekretornih lekova.

Derivat benzimidazola – omeprazol je bio prvi IPP uveden 1988. godine, a danas su na tržištu i drugi: lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol (aktivni C-izomer omeprazola). Njihova upotreba u svetu iz godine u godinu raste. IPP su druga grupa lekova po broju propisanih i izdatih recepata u SAD 2008. godine odmah iza statina. Rezultati tri različite studije su pokazali da je 40-71,4% pacijenata lečenih u bolnicama primilo IPP od kojih čak 65-70% pacijenata nije imalo nikakvu stvarnu indikaciju za njihovu primenu [1]. U Sloveniji je u 2016. godini izdato 839548 recepata za IPP (4,7% svih recepata), a njihov reprezentativni lek pantoprazol je drugi najčešće propisivani aktivni sastojak posle paracetamola. Kako su i IPP dostupni bez recepta, stvarna potrošnja je verovatno još veća [2].

Postoji mnogo indikacija za lečenje IPP-a. Među njih uključujemo: peptički ulkus na želucu i dvanaestopalačnom crevu, dispepsiju, krvarenje i prevenciju krvarenja iz gornjih delova gastrointestinalnog trakta (zbog nesteroidnih antiinflamatornih lekova, antiagregacione/antikoagulantne/kortikosteroidne terapije), prevenciju krvarenja kod kritično bolesnih pacijenata, eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori*, gastroezofagealnu refluksnu bolest, Baretov jednjak, eozinofilni ezofagitis i Zollinger-Ellisonov sindrom. Zbog svoje izuzetne efikasnosti i odsustva ozbiljnih neželjenih efekata broj „indikacija“ za IPP postepeno se proširio na razne, čak i loše definisane probleme bez ubedljive uzročne veze sa želudačnom kiselinom. Nezavisno od specijalnosti lekara koji je propisao IPP, udeo neadekvatno propisanih IPP je alarmantno visok, jer često prelazi 50% [3]. Sledi kratak kritički osvrt na moguće neželjene efekte dugotrajne upotrebe IPP.

BOLESTI BUBREGA

IPP je poznati pokretač akutnog intersticijalnog nefritisa, a nedavna istraživanja sugerišu vezu između tretmana IPP i pojave hroničnog nefritisa. U studijama iz 2014. i 2016. godine u kohorti od 572661 pacijenata sa novopropisanim IPP dijagnostikovana su 72 slučaja akutnog intersticijalnog nefritisa. Rizik je

Adresa autora: Zoran Joksimović, INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR
E-mail: joksaz@ptt.rs
Rad primljen: 18.06.2022. Elektronska verzija objavljena: 04.11.2022.

bio petostruko veći kod pacijenata koji su uzimali IPP, najveći kod pacijenata starijih od 60 godina [4, 5]. Studija iz 2015. godine koja je uključila **290592** pacijenata starijih od 65 godina koji uzimaju IPP i u istom broju kontrola identifikovala je 40 slučajeva akutnog intersticijalnog nefritisa. Rizik od akutnog oštećenja bubrega je kod pacijenata lečenih IPP bio 2,5 puta veći [6]. Akutni intersticijski nefritis se može prevedeti, a dalji tretman aktivnom supstancom koja je pokrenula upalu dovodi do razvoja hronične bolesti bubrega [5]. Veza između tretmana IPP i hronične bolesti bubrega je proučavana u četiri veće studije [7–10].

U studiji objavljenoj 2016. godine obrađeno je **10482** pacijenata, IPP je dobijalo 3% pacijenata. Oni su u poređenju sa pacijentima koji nisu koristili IPP, imali statistički značajno veći indeks telesne mase i povećanu prevalenciju arterijske hipertenzije. Apsolutni rizik od hronične bolesti bubrega kod pacijenata na IPP bio je veći za 3,3% [7]. Xie et al. nalaze 1,22 puta veći rizik za hroničnu bubrežnu bolest pri korišćenju IPP [8]. Pokazan je nešto veći rizik u doziranje IPP dva puta dnevno, dok kod pacijenata lečenih antagonistima histaminskih H₂ receptora, nije primećen povećan rizik [9]. Studija iz 2017. godine Klatte i saradnika pokazala je da je kod pacijenata lečenih IPP produženo trajanje ove terapije povezano sa povećanim rizikom od neželjenih renalnih ishoda, kao i da je rizik od udvostručavanja koncentracije kreatinina u serumu 1,26 puta veći nego kod korisnika antagonista histaminskih H₂ receptora [10]. S obzirom na dizajn navedenih istraživanja (rerospektivne, opservacione studije) ne možemo nedvosmisleno zaključiti o uzročno-posledičnoj vezi između lečenja IPP i razvoj hronične bolesti bubrega. Ovi nedostaci se jedino mogu izbeći planiranjem prospektivnih randomizovanih studija.

DEMENCIJA

Istraživanja sprovedena na populaciji miševa pokazala su da IPP ubrzavaju formiranje beta amiloida, a da istovremeno, delovanjem na protonske pumpe lizozoma, sprečavaju i njegovu degradaciju [11]. U nemačkoj kohortnoj studiji na uzorku od 3327 starijih osoba, tokom 18-mesečnog praćenja sa strukturiranom neurološkom procenom, identifikovan je 431 slučaj demencije, uključujući 260 slučajeva Alchajmerove bolesti [12]. Pacijenti koji su

lečeni IPP imali su 1,38 puta veći broj bilo kog oblika demencije i 1,44 puta **veći** rizik od Alchajmerove bolesti. U proširenoj nemačkoj kohortnoj studiji sa **73679** starijih osoba identifikovano je **29510** slučajeva demencije na osnovu šifrovanih dijagnoza u bazi osiguranja, a kod korisnika IPP-a utvrđena je 1,44 puta veća verovatnoća demencije [13]. Statističkim metodama su izjednačene razlike između grupa u godinama, polu, broju redovno propisanih lekova i istoriji moždanog udara, ishemijske bolesti srca i dijabetesa. Slično visok rizik pronađen je i u azijskoj retrospektivnoj studiji, koja je takođe bila zasnovana na podacima o osiguranju [14]. Gore navedeni nalazi su u suprotnosti sa nalazima Finske studije kontrole slučaja. U studiju je uključeno **70718** pacijenata kod kojih je u periodu od 2005. do 2011. godine dijagnostikovana Alchajmerova bolest [15]. Otkrili su da upotreba IPP nije povezana sa većom incidencom Alchajmerove bolesti i nije identifikovan veći rizik kod pacijenata koji uzimaju veće doze IPP ili koji ga primaju duže vreme.

Sličan rezultat je pokazala i studija iz Velike Britanije od 2020. godine zasnovana na populaciji od **3765744** osoba, koristeći zdravstvene podatke iz više centara u Velsu, nije mogla da potvrdi povezanost između upotrebe PPI i povećanog rizika od demencije. Prethodno prijavljene veze mogu biti dovedene u vezu sa nesigurnim podacima o korišćenju IPP ili sa lekovima korišćenim za kardiovaskularne bolesti ili depresiju. Rezultati dve manje studije sa približno 10000 ispitanika, takođe, ne pokazuju ubedljivu vezu između upotrebe IPP i demencije [17, 18]. Iako pomenute studije ukazuju na moguću bezbednosni rizik pri korišćenju IPP kod starijih osoba, nalazi finske studije sa najviše i najtačnije dijagnostikovanih slučajeva Alchajmerove bolesti dovode u pitanje opisanu uzročnu vezu – rizik nije zavisio ni od doze IPP ili trajanje lečenja.

OSTEOPOROZA I PRELOMI KOSTIJU

Mehanizmi oštećenja kostiju povezanih sa PPI su još uvek nejasni, ali poremećena apsorpcija mikronutrijenata, hipergastrinemija i povećano lučenje histamina mogu igrati određenu ulogu. Tokom lečenja IPP-om, pH u želucu raste (kiselost želudačne tečnosti se smanjuje), stoga je sekrecija gastrina kompenzatorno povećana.

Ispitivanja na životinjama mogu ukazivati da hipergastrinemiju izaziva hiperparatiroidizam, ako istovremeno postoji i poremećaj apsorpcije vitamina B12, a pri višim pH vrednostima želudačnog sadržaja raste i koncentracija homocisteina a sve to može uticati na gustinu kostiju [11]. U studiji objavljenoj 2022. godine pokazano je da je dugotrajna primena lansoprazola izazvala simptome osteoporoze kod miševa, a lansoprazol je pokrenuo povećanje kalcijuma u osteoblastima. Intracelularni kalcijum je perzistirao u visokoj koncentraciji, uzrokujući na taj način stres endoplazmatskog retikuluma i indukujući apoptozu osteoblasta [19]. U meta-analizi 10 studija na uzorku 223210 slučajeva preloma otkriven je neznatno povećan rizik od preloma kuka i pršljenova (1,25 puta) odnosno (1,50 puta), dok razlika u slučajevima preloma ručnog zgloba nije bila statistički značajna [20]. U tri od četiri uključene kohortne studije nije pokazan povećan rizik od preloma, dok je u pet od šest studija slučajeva sa kontrolama utvrđen povišeni rizik (najviše 1,62 puta). Razlika u nivou rizika u pogledu trajanje lečenja nije utvrđena u meta-analizi [2]. Nedavna meta-analiza je potvrdila povećan rizik preloma kuka i pršljenova takođe uzimajući u obzir samo kohortne studije, ali trajanje IPP tretmana nije uticalo na nivo rizika - povećan rizik su, naime, prepoznali već u prvoj godini upotrebe i on se nije menjao tokom vremena [21]. U dosadašnjim istraživanjima ubedljiva veza između IPP tretmana i smanjenja gustine kostiju nije dokazana [22, 23]. Zbog toga nije bilo moguće proceniti uzročnu vezu između uzimanja IPP i uticaja na gustinu kostiju, jer je rizik samo neznatno povećan. Ipak, kliničari treba da obrate pažnju kada propisuju PPI subjektima sa već postojećim visokim rizikom od preloma i da razmotre upotrebu lekova protiv osteoporoze, kako bi kontrolisali ovaj dodatni efekat IPP na kosti.

GASTROINTESTINALNE INFEKCIJE

Želudačna kiselina ima bakteriциден efekat na unošeni mikrobiom, a crevna mikrobiota se menja tokom IPP tretmana [24]. Učinak oba mehanizma može povećati verovatnoću infekcije *Clostridium difficile* i drugih gastrointestinalnih infekcija. Povezanost između IPP tretmana i infekcije *C. difficile* razmatrana je u tri meta-analize, kod kojih je utvrđeno da su pacijenti lečeni IPP-om 1,7 puta više izloženi riziku da dobiju *C. difficile* infekciju

od onih koji nisu koristili IPP [23–25]. Rizik je dodatno povećan kod pacijenata koji primaju antibiotike istovremeno sa IPP. Studije su bile uglavnom retrospektivne i međusobno su se razlikovale po kriterijumima unutar grupa. Trajanje terapije i doza su registrovane samo u jednom istraživanju, tako da se uz navedene opaske ne može doneti zaključak o uzročnoj povezanosti učestalosti *C. difficile* infekcije i korišćenja IPP. U nedavnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku 18134 pacijenta na odeljenjima intenzivne nege koji su posebno ugroženo od infekcije *C. difficile* dodatni rizik za nastanak *C. difficile* infekcije od terapije IPP nije identifikovan [26]. Kao što je i bilo očekivano, najvažniji faktor rizika za nastanak *C. difficile* infekcije je bila primena antibiotika.

Istraživanje incidencije bakterijskih infekcija iz rodova *Salmonella* i *Campylobacter* su značajno ređa nego studije u vezi sa infekcijom *C. difficile*. U dve studije su utvrdili da je infekcija ovim sojevima 6 puta veća pri korišćenju IPP [27,28]. U opširnoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku od **1913925** pacijenata i blizu 7000 slučajeva infekcije salmonelom i *Campylobacter* pokazano je lako povećanje rizika za ove infekcije u grupi koja je koristila IPP, ali su infekcije ovim bakterijama kod tih pacijenata bile češće i pre davanja IPP [29].

INFEKCIJE DONJIH RESPIRATORNIH PUTEVA

Povišena pH vrednost u želučanom soku može omogućiti rast bakterija, a mikroaspiracija želudačnog sadržaja može dovesti do upale pluća [11]. Veza između upotrebe IPP-a i razvoja infekcije donjeg respiratornog trakta domaćina su identifikovane u nekoliko opservacionih studija. U dvema u starijim meta-analizama nisu nađene razlike [30,31]. U novijoj meta-analizi je rizik za razvoj pneumonije kod osoba koje koriste IPP je 1,5 puta veći [32]. Prema velikoj većini istraživanja, kod korišćenja IPP rizik od infekcije donjih respiratornih puteva je veći u prvom mesecu a najizrazitiji u prvoj nedelji upotrebe.

Rezultati dvostruko slepe, kontrolisane randomizovane studije sa esomeprazolom koja je uključila više od 9000 pacijenata nisu pokazale povezanost između upotrebe IPP-a i respiratornih infekcija [33]. Na osnovu vremenskog intervala između propisivanja IPP, izgleda da je pojava simptoma respiratorne infekcije vrlo verovatno pripisana tegobama koje daje gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

[34]. Uprkos nespornim nedostacima randomizacije istraživanja malo je verovatno da infekcije donjeg respiratornog trakta imaju bilo kakvu dokazanu klinički relevantnu uzročnu vezu sa upotrebom IPP.

CLOPIDOGREL I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Klopidogrel je prolek koji se aktivira u jetri dejstvom citohroma (uglavnom CYP2C19). Ovi enzimi takođe metabolišu IPP, posebno omeprazol, esomeprazol i lansoprazol. Zbog konkurencije za mesta vezivanja na enzimima stoga je teoretski moguće da istovremeno propisani IPP smanjuju efikasnost klopidogrela i time povećavaju rizik od kardiovaskularnih događaja [11]. U meta-analizi, koja je uključivala rezultate istraživanja do februara 2014. godine (39 studija sa 214851 pacijentom, od kojih je 73731 primalo istovremeno klopidogrel i IPP) [35,36] primećen je povećani rizik za smrtni ishod, infarkt miokarda, trombozu krvnih sudova i cerebrovaskularni događaj. Ukoliko uzimemo u obzir samo randomizovana ispitivanja i kohortne studije sa statističkim izjednačavanjem početnih razlika između grupa pacijenata, povećani KV rizik se ne uočava. Međutim, kakav god da je kriterijum istraživanja uključen, evidentno je da je rizik od gastrointestinalnog krvarenja kod pacijenata koji su dobijali klopidogrel i IPP bio znatno niži. Većina autora zaključuje da je razlika u zaključcima između randomizovanih i nerandomizovanih studija, verovatno, posledica osnovnog povećanja kardiovaskularnog rizika kod pacijenata koji su primali IPP u nerandomizovanim studijama. Nema ubedljivih dokaza koji bi osporavali upotrebu IPP u kombinaciji sa klopidogrelom, ali može imati smisla korišćenje prazola ili rabeprazola, koji se metabolišu drugim putevima [37].

Nema mnogo radova da bi se zaključilo o interakciji između PPI i novijih antitrombotičnih agenasa, tikagrelora i prasugrela.

TUMORI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Inhibitori protonskih pumpi izazivaju kompenzatornu hipergastrinemiju i istovremeno ometaju lučenje sluzi iz žlezde u fundusu želuca [11]. Dugotrajno lečenje IPP pri istovremenom postojanju H.pylori infekcije može dovesti do pogoršanja gastritisa (izazvan infekcijom H. pylori) i do atrofije sluznice želuca, što je mogući

patofiziološki mehanizam karcinogeneza u želucu. Istraživanja in vitro su pokazala trofični efekat gastrina na ćelije adenokarcinoma debelog creva. Meta-analiza je pokazala da je dugotrajna, najmanje jednogodišnja upotreba PPI povezana sa 2,45 puta većim rizikom (opseg od 1,03 do 10,7 puta) za formiranje polipa žlezda fundusa želuca [38]. Polipi fundusnih žlezda želuca povezanih sa upotrebom IPP su klinički beznačajni i ne predstavljaju rizik od malignih tumora. Pojava displazije kod ovih polipa je izuzetno retka, stoga nema potrebe za endoskopskim praćenjem i polipektomijom. Podaci o povezanosti IPP i adenokarcinoma želuca nisu konzistentni [39]. Dve meta-analize su pronašle da je rizik za nastanak karcinoma želuca prilikom korišćenja IPP do 1,5 puta, ali verovatnoća da su IPP, u stvari, propisani baš za lečenje ranih neprepoznatih simptoma karcinoma želuca u ovim studijama nije mogla biti isključena. Isto tako nekoliko istraživanja nije pružalo podatke o prisutnosti H.pylori infekcije. Takođe, nema ubedljivih dokaza o neuroendokrinim tumorima želuca koji su posledica terapije IPP, iako je dokazana umerena hipergastrinemija pri njihovom korišćenju [40, 41]. Pojedinačni primeri nalaza neuroendokrinih tumora pri korišćenju IPP su najverovatnije slučajni bez dokazane uzročno posledične veze sa IPP [41]. Veza između dugotrajne upotrebe IPP i kolorektalnog karcinoma takođe nije dokazana. Opsežna postmarketinška analiza na zahtev Uprave za hranu i lekove (engl. Food and Drug administration-FDA), kod osoba koje su koristile IPP nije pokazala veći rizik za nastanak tumora digestivnih organa [42,43].

Iako autori najnovije retrospektivne studije na 973000 novih korisnika IPP i 198000 novih korisnika antagonista histamin-2 receptora sugerišu da je apsolutno povišenje rizik za karcinom želuca pri upotrebi IPP veoma mali, oni podržavaju potrebu da se izbegava dugotrajna upotreba PPI kada nije medicinski indikovana [44].

POREMEĆAJI APSORPCIJE VITAMINA I MINERALA

Povišen pH vrednost u želucu može smanjiti apsorpciju gvožđa i vitamina B12, dok je patofiziološki mehanizam hipomagnezijemije nejasan [11]. U retrospektivnoj kohortnoj studiji [45] i studiji slučajeva sa kontrolama [46]

identifikovan je povećano rizik od nedostatka gvožđa u zavisnosti od doze i trajanja IPP tretmana. Rizik za smanjenu resorpciju gvožđa je, takođe, primećen i u kontrolisanoj studiji kod terapije antagonistima histaminskih H2 receptora. U produženoj fazi dva randomizovana ispitivanja (12, odnosno 5 godina) upoređujući efikasnost IPP i antirefluksnih operacije, utvrđeno je da nije bilo razlika u zalihama gvožđa između ovih grupa ispitanika [47].

Iako uzročno posledična veza i uticaj drugih varijabli na smanjenje nivoa gvožđa u tako dizajniranim studijama ne može biti sigurno procenjen, ipak treba razmotriti i uticaj IPP ukoliko postoji nedostatak gvožđa kod osoba koje dugo i redovno koriste terapiju IPP.

Podaci o hipovitaminozi B12 kod osoba koje koriste IPP-a su oprečni.

U kontrolisanoj studiji slučajeva sa u koju je uključeno 25956 pacijenata sa nedostatkom vitamina B12 i 184199 kontrola, utvrđen je 1,65 puta veći rizik za hipovitaminozu B12 kod pacijenata koji su primali IPP duže od dve godine [48]. U napred pomenutim randomizovanim ispitivanjima o efikasnosti antirefluksa operacije ili IPP ne postoje razlike između grupa u vezi sa nedostatkom vitamina B12 [47].

Potpuno su različiti podaci o hipomagneziji. Rezultati meta-analize devet opservacionih studija su pokazali 1,43 puta povećan rizik od hipomagnezije [49], dok u kasnijoj prospektivnoj kohortnoj studiji na uzorku od 9818 pacijenata sa dugotrajnom upotrebom IPP izveštavaju o klinički značajnom sniženju nivoa serumskog magnezijuma. Pritom, rizik hipomagnezije je bio najviši kod pacijenata koji su istovremeno koristili diuretik Henleove petlje [48]. U studiji na uzorku od 414 pacijenata koji su primali IPP najmanje 6 meseci i praćeni u proseku 5,7 godine pronađeno je 57 slučajeva hipomagnezije. Kod 44 od njih prisutan je bio najmanje jedan dodatni uzročni faktor hipomagnezije. Osim toga, u većini slučajeva hipomagnezija je bila blaga i asimptomatska [49].

Hipomagnezija je, verovatno, idiosinkratični efekat IPP-a o kojem treba da razmišljamo u odsustvu drugog jasnog uzroka pomenutog poremećaja elektrolita.

COVID-19 I INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Početak 2020. godine bilo je izveštaja da bi IPP mogli imati blagotvorno dejstvo na tok virusne infekcije SARS-CoV-2 [50, 51]. U isto vreme su se pojavljivali izveštaji o težoj progresiji bolesti kod pacijenata, koji su istovremeno uzimali IPP, zbog češćih sekundarnih infekcija i akutnog respiratornog distresa sindrom (ARDS) [52]. Za to je „okrivljena“ smanjena sekrecija u želucu. Naime, hipoacidna sredina smanjuje verovatnoću eradikacije unetih patogena, ili im omogućava porast u crevima. Kasnije objavljeni podaci iz meta-analize 5 studija sugerisu da postoji veza između uzimanja IPP-a i veći rizik od težeg toka bolesti COVID-19 [53], kao i povećana verovatnoća za infekciju SARS-CoV-2 [54]. Skupna analiza podataka iz tri od pet pomenutih studija je pokazala skoro 50% veći rizik od teške forme bolesti, odnosno od smrtnog ishoda COVID-19 kod pacijenata koji primaju IPP [55–57]. Druga objedinjena analiza je pokazala značajno povećan rizik od sekundarnih infekcija kod pacijenata koji primaju IPP [52, 58].

Velika meta-analiza objavljena februara 2022. godine imala je za cilj da se pozabavi odnosom između upotrebe PPI i težine infekcije COVID-19. Sprovedena je sistemska pretraga literature od decembra 2019. do januara 2022. godine. Uključeno je 14 studija. Procenjena je: podložnost infekciji COVID-19, ozbiljnost COVID-19 (definisan kao kombinacija loših ishoda: prijem u intenzivnu negu, potreba za terapijom kiseonikom, potreba za respiratornom potporom ili smrt) i smrtnost od COVID-19. Zaključeno je da je upotreba PPI bila je marginalno povezana sa nominalnim, ali statistički značajnim povećanjem rizika od infekcije COVID-19. Upotreba PPI, takođe, povećala je rizik od komplikovanih i loših ishoda kod pacijenata sa COVID-19. Studija zaključuje i da je povećan rizik od infekcije COVID-19 kod korisnika PPI samo marginalan i stoga ne zaslužuje profilaktički prekid PPI kod pacijenata kojima je ovaj lek indikovao. Ova studija sugerise da PPI povećava rizik od loših kliničkih ishoda kod pacijenata sa COVID-19; prema tome, PPI treba započeti sa oprezom u ovoj populaciji. Sve pacijente sa COVID-19 koji koriste PPI, treba pažljivo pratiti zbog teških ili pridruženih bolesti. Trenutni dokazi nisu dovoljni da bi preporučili prekid PPI kod pacijenata sa COVID-19. Potrebne su dalje studije da bi se konsolidovali nalazi. Štaviše, buduće studije bi trebalo da istraže da li varijanta COVID-19 utiče

na povezanost upotrebe PPI i podložnosti i prognoze COVID-19 [59].

ZAKLJUČAK

IPP imaju odličan bezbednosni profil koji kviri često propisivanje za pogrešne indikacije, ili neprikladno i nepotrebno dugo trajanje lečenja. Uprkos širokoj upotrebi IPP, podaci o neželjenim efektima se zasnivaju skoro isključivo na rezultatima opservacionih studija koje su, međutim, nepodesne za definisanje uzročnosti. Identifikovani nivoi pridruženog rizika pri korišćenju IPP, uglavnom su mali i nedovoljni da bi se isključila verovatnost uticaja pristrasnosti u istraživanju. Nerealno je očekivati da se mogu sprovesti randomizovana istraživanja za sve potencijalne neželjene efekte IPP-a, iako samo na taj način možemo opravdano da zaključujemo o mogućoj uzročnosti.

Inhibitori protonske pumpe su veoma efikasni ukoliko su indikovani za peptički ulkus,

dispepsiju, sprečavanje krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog trakta zbog nesteroidnih antiinflamatornih lekova, antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova, u prevenciji krvarenja kod kritičnih pacijenata, iskorenjivanja infekcije *Helicobacter pylori*, gastroezofagealne refluksne bolesti, lečenje Barret-ovog ezofagusa, eozinofilnog ezofagitisa i Zollinger-Ellisonov sindroma. Za sada, dok se eventualno ne pojave rezultati novih kvalitativnih istraživanja koji bi pokazali drugačije rezultate i uz trezveno razmatranje indikacija, doza i trajanja lečenja, IPP smatramo bezbednim lekovima kod kojih koristi od tretmana nadmašuju potencijalne rizike.

Kod obolelih od COVID-19 potrebna je individualna procena koristi i rizika uzimanja IPP, ili redovna provera indikacija za uzimanje IPP-a u najnižim, još efikasnim dozama ili zamena za inače manje potentne inhibitore histamin-2 receptora.

LITERATURA:

1. Rašić J, Rašić D, Jančićević Hudomal S, Nestorović V. Inhibitori protonske pumpe – primena i bezbednost BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA. 2013;4(1):48-56. (Pregled literature UDK: 616.333-008.8:615.03 DOI: 10.7251/BII1301048R)
2. Hanžel J, Golob S, Štabac B Neželjeni učinci zaviralcev protonske črpalke in tveganje za potek bolezni COVID-19 Gastroenterolog. 2020;2:25–33.
3. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19–24.
4. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44.
5. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29(5):611-6.
6. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166–71.
7. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238–46.
8. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3153–63.
9. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):116.
10. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):702–10.
11. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35–48.
12. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, 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.
13. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6.
14. Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, Lin K-D, Ho B-L, Chang Y-H, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS One.* 2017;12(2):e0171006.
15. Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(12):1802-1808.
16. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, et al. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS ONE.* 2020;15(9):e0237676. doi.org/10.1371/journal.pone.0237676
17. ... Kochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H, Nguyen LH, Grodstein F, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology.* 2017;153(4):971–9.e4.
18. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(9): 1969–74.
19. Cheng, Z., Liu, Y., Ma, M. et al. Lansoprazole-induced osteoporosis via the IP3R- and SOCE-mediated calcium

- signaling pathways. *Mol Med.* 2022;28(1):21. doi.org/10.1186/s10020-022-00448-x
20. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1209–18.
 21. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):339–47.
 22. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765–71.
 23. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology* 2010;138(3):896–904.
 24. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):974–84.
 25. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011–9.
 26. 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.
 27. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection: Systematic review: proton pump inhibitors and bacterial diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1269–81.
 28. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2047–56.
 29. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* Infections Following First Prescription for PPI: A Cohort Study Using Routine Data. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1094–100.
 30. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Deshpande A, ed. PLoS ONE.* 2015;10(6):e0128004.
 31. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014;63(4):552–8.
 32. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(5):607–13.
 33. Lin WL, Muo CS, Lin WC, Hsieh YW, Kao CH. Association of Increased Risk of Pneumonia and Using Proton Pump Inhibitors in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Dose Response.* 2019;17(2):1559325819843383. doi: 10.1177/1559325819843383. PMID: 31080379; PMCID: PMC6498779.
 34. Bjorkman DJ, Estborn L, Joelson S. Esomeprazole and Respiratory Tract Infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015. dostupno na: <https://www.jwatch.org/na38529/2015/07/24/esomeprazole-and-respiratory-tract-infections> (preuzeto 01.08.2022)
 35. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2(1):e000248.
 36. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(23):1708–13.
 37. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, Ducint D, Molimard M, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(12):661–71. doi: 10.1016/j.acvd.2013.09.002. Epub 2013 Nov 15.
 38. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1706–19.e5.
 39. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):73–82.
 40. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, Min S. Park Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol.* 2013;19(16):2560–8.
 41. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37–47.
 42. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):73–82.
 43. Rosenberg V, Tzadok R, Chodick G, Kariv R. Proton pump inhibitors long term use-trends and patterns over 15 years of a large health maintenance organization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(11):1576–1587. doi.org/10.1002/pds.5352
 44. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: Population-based cohort study. *Gut.* 2021;71(1):16–24.
 103. rzyński E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2349–53.
 46. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 2017;152(4):821–9.e1.
 47. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump

- inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1162-74.
48. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
 49. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, et al. Low Prevalence of Hypomagnesemia in Long-Term Recipients of Proton Pump Inhibitors in a Managed Care Cohort. *Clin gastroenterol hepatol.* 2016;14(2):317-21. DOI:10.1016/j.cgh.2015.10.012
 50. 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. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877948; PMCID: PMC7672704.
 51. Taştemur Ş, 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. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32679422.
 52. Luxenburger H, Sturm L, B ever 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.
 53. 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.
 54. 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. PMID: 32852340; PMCID: PMC7473791.
 55. Lee SW, Ha EK, Yeniova A O 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.
 56. McKeigue PM, Kennedy S, Weir A et al. Associations of severe COVID-19 with polypharmacy in the REACT-SCOT case-control study. *BMC Med.* 2021;19(1):51. doi: 10.1186/s12916-021-01907-8.
 57. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, Jean-Louise F, Dwivedi AK, Goyal H. Prehospitalization Proton Pump Inhibitor (PPI) use and Clinical Outcomes in COVID-19. Preprint.medRxiv. 2020;2020.07.12.20151084. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151084>
 58. Li J, Cao J, Cai P et al. Risk Factors of Secondary Infections in Severe and Critical Patients Hospitalized with COVID-19:A Case-Control Study. Preprint. Research Square. 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-55958/v1
 59. Fatima K, Almas T, Lakhani S, Jahangir A, Ahmed A, Siddiqui A. et al. The Use of Proton Pump Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(3):37. doi: 10.3390/tropicalmed7030037. PMID: 35324584; PMCID: PMC8950138.