

Používanie ibuprofenu a inhibítorov ACE u pacientov s COVID-19

MUDr. Mgr. Jaroslav Hrenák, PhD.^{1,2*}, MUDr. Kristína Repová, PhD.^{2*}

¹Klinika srdcovej a cievnej chirurgie, Inselspital – Univerzitná nemocnica Bern, Švajčiarsko

²Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

*autori sa na publikácii podieľali rovnakým dielom

Od vypuknutia pandémie infekcie novým koronavírusom SARS-CoV-2 sa medzi odbornou aj laickou verejnosťou začalo diskutovať o vplyve niektorých liekových skupín na prognózu a priebeh COVID-19. Do tohto času nie sú známe žiadne experimentálne alebo klinické práce o negatívnom vplyve ibuprofenu, iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátorov angiotenzínových receptorov typu I (sartanov) na priebeh COVID-19. Viaceré medzinárodné zdravotnícke organizácie neodporúčajú indikačné zmeny užívania NSAID a odporúčajú pokračovať v liečbe ACE inhibítormi alebo sartanmi u indikovaných pacientov bez ohľadu na COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19, ibuprofén, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, sartany

The use of ibuprofen and ACE inhibitors in patients with COVID-19

Since the outbreak of the novel coronavirus SARS-CoV-2, the effect of some drugs on the prognosis and course of COVID-19 has been discussed among professionals and the general public. To date, no experimental or clinical studies on the negative effects of ibuprofen, other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, and type I angiotensin receptor blockers (sartans) on the course of COVID-19 are known. Several international health organizations do not recommend changes in the indication of NSAIDs and recommend continuing treatment with ACE inhibitors or sartans in indicated patients regardless of COVID-19.

Key words: COVID-19, ibuprofen, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans

Via pract., 2020;17(2):80-81

Od vypuknutia globálnej pandémie sa medzi odbornou aj laickou verejnosťou začalo diskutovať o vplyve niektorých liekových skupín na prognózu a priebeh infekcie novým koronavírusom SARS-CoV-2. Lekári v klinickej praxi sú často konfrontovaní s otázkou, ako postupovať u pacientov. K uvedenej problematike v krátkom čase vydali svoje stanoviská viaceré odborné authority.

Používanie ibuprofenu a nesteroidných protizápalových liekov

V súvislosti s ibuprofenom a inými nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) je potrebné uviesť, že v čase písania tohto príspevku nebola v medzinárodných biomedicínskych časopisoch publikovaná žiadna experimentálna alebo klinická práca, ktorá by skúmala vplyv NSAID na priebeh COVID-19. Dohady, ktoré sa ohľadom používania ibuprofenu začali šíriť, zrejme pramenia z diskusií na internete a na sociálnych sieťach. Vzhľadom na zneistenie značnej časti laickej, ale aj

odbornej verejnosti vydala Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) 18. marca 2020 na svojom twitterovom účte krátke stanovisko, v ktorom neodporúča upustiť od užívania ibuprofenu. Vo vyjadrení sa uvádza: „Na základe v súčasnosti dostupných informácií WHO neodporúča upustiť od používania ibuprofenu. Konzultujeme aj s odborníkmi, ktorí liečia pacientov s COVID-19, a nezaznamenali sme žiadne hlásenia negatívnych účinkov okrem bežne známych vedľajších účinkov, ktoré limitujú užívanie ibuprofenu v určitej populácii. WHO nemá informáciu o tom, že by v súvislosti s touto problematikou boli publikované akékoľvek klinické alebo populačné štúdie.“ (1).

O niečo obširnejšie sa v podobnom zmysle vyjadrila vo svojom oficiálnom vyhlásení aj Európska lieková agentúra (EMA), podľa ktorej „v súčasnosti neexistujú vedecké dôkazy preukazujúce súvislosť medzi ibuprofenom a zhoršením ochorenia COVID-19“ (2). EMA však ďalej vo svojom stanovisku uvádza, že už od mája 2019 prebieha proces posudzova-

nia bezpečnosti ibuprofenu a ketofenu. Procedúru začal bezpečnostný výbor EMA na základe štúdie Francúzskej národnej agentúry pre bezpečnosť liekov a zdravotníckych produktov (ANSM), ktorá poukazovala na možný negatívny vplyv týchto liekov na priebeh infekcie vírusom varicelly a niektorých bakteriálnych infekcií. Kým však nebudú dostupné iné informácie, neodporúča EMA žiadne indikačné zmeny, a to hlavne u pacientov užívajúcich tieto lieky pri chronických zápalových ochoreniach. Lekári sa majú tak ako doposiaľ riadiť schválenými informáciami o jednotlivých produktoch. Naďalej pritom platí odporúčanie používať tieto látky v najnižšej účinnej dávke a čo najkratší čas. Pri indikácii liekov proti horúčke u pacientov s COVID-19 majú pacienti a zdravotnícky personál zvážiť farmakologický profil, riziká a benefity všetkých dostupných liekov vrátane paracetamolu, ktorý väčšina odporúčaní v európskych krajinách navrhuje ako liek prvej voľby pri horúčke alebo bolestiach (2).

Používanie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a sartanov

Polemiky o používaní inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) spustil krátky list redakcii publikovaný v časopise Lancet začiatkom marca tohto roku. Autori v ňom vyslovili hypotézu, že za horšou prognózou ochorenia COVID-19 u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus v skutočnosti nemôžu uvedené komorbidity, ale inhibítory ACE a blokátory angiotenzínových receptorov typu I (sartany) (3). Podobne ako v prípade ibuprofenu sa informácia začala šíriť v médiách a na sociálnych sieťach raketovým tempom.

Je potrebné uviesť, že doposiaľ nebola publikovaná vedecká štúdia, ktorá by skúmala interakciu nového koronavírusu s inhibítormi ACE alebo sartanmi, a ide teda výlučne o hypotézu. Autori svoj predpoklad odvodzujú od faktu, že vírus SARS-CoV-2 využíva na vstup do bunky membránový ACE2. Keďže inhibítory ACE a sartany zvyšujú biologickú dostupnosť ACE2, autori článku sa domnievajú, že tým nepriamo uľahčujú prenikanie vírusov do hostiteľských buniek (3). Pre objektivitu uvádzame, že od prepuknutia pandémie boli publikované aj názory, ktoré naopak predpokladajú pozitívny účinok inhibície renín-angiotenzínového systému (RAS) na priebeh COVID-19 (4).

Na informáciu okamžite zareagoval Výbor pre hypertenziu Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), ktorý v stanovisku z 13. marca 2020 uvádza, že tvrdenia o negatívnom vplyve inhibítorov ACE a sartanov nemajú vedecký základ a existujú aj animálne štúdie, ktoré hovoria skôr v prospech protektívneho

efektu týchto liečiv. ESC jednoznačne odporúča, aby „lekári a pacienti pokračovali v antihypertenznej terapii, pretože neexistuje klinický alebo vedecký dôkaz, ktorý by naznačoval, že liečba inhibítormi ACE alebo sartanmi by mala byť prerušená z dôvodu COVID-19“ (5).

O niečo obsirnejšie sa k problému vyjadrili vo svojom spoločnom stanovisku tri americké odborné spoločnosti American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Failure Society of America (6). Vyhlásenie poukazuje na fakt, že vzhľadom na komplexnosť interakcií v RAS, ktoré sú často paradoxné a vzájomne antagonistické, nie je možné bez hlbšieho výskumu formulovať takýto záver. Navyše, expresia jednotlivých molekúl RAS sa líši v závislosti od orgánu a je iná za fyziologických a patologických podmienok. V stanovisku sa rovnako argumentuje, že v prípade iných vírusových pneumónií sa preukázal pozitívny účinok inhibítorov ACE a sartanov v zmysle zmierňovania poškodenia pľúcneho tkaniva (4). V závere dokumentu sa uvádza, že si to vyžaduje urýchlene ďalší výskum a v prípade potreby sa uvedené odporúčania aktualizujú (6).

Záver

Z uvedených odborných stanovísk a pozičných dokumentov teda jednoznačne vyplýva, že v súčasnosti nie je dôvod na akékoľvek zmeny indikačných odporúčaní pri zmienených liekoch pri ochorení COVID-19. Pokiaľ ide o používanie ibuprofenu, neodporúča sa v indikovaných prípadoch prerušiť liečbu alebo ju nezačať, pričom sa ako liek prvej voľby pri horúčke v európskych krajinách najčastejšie odporúča

paracetamol. Čo sa týka inhibítorov ACE a sartanov, rovnako sa neodporúča prerušenie alebo ukončenie liečby z dôvodu infekcie SARS-CoV-2. Tieto lieky by mali byť tak ako doposiaľ indikované vo všetkých skupinách pacientov, u ktorých veľké klinické štúdie preukázali dlhodobé benefity takejto liečby (napríklad pacienti so srdcovým zlyhávaním, diabetes mellitus).

Literatúra

1. World Health Organization (WHO) on Twitter: "Q: Could #ibuprofen worsen disease for people with #COVID19? A: Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ibuprofen. Available from: <<https://t.co/n39DFt2amF>> / Twitter. Twitter. <https://twitter.com/who/status/1240409217997189128>. Accessed March 23, 2020.
2. Francisco EM. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. European Medicines Agency. Available from: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>>. Published March 18, 2020. Accessed March 23, 2020.
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. March 2020.
4. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi. Chin J Tuberc Respir Dis. 2020;43(0):E014.
5. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angi. Available from: <[https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)>. Accessed March 23, 2020.
6. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. Available from: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>>. Accessed March 23, 2020.

MUDr. Mgr. Jaroslav Hrenák, PhD.

Klinika srdcovej a cievnnej chirurgie, Inselspital – Univerzitná nemocnica Bern Freiburgstrasse 18, 3010 Bern, Švajčiarsko jaroslav.hrenak@fmed.uniba.sk