



LÉKOVÉ INFORMAČNÍ CENTRUM

FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Kontakt: Lékové informační centrum, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Akademiya Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

lic@faf.cuni.cz | <https://www.faf.cuni.cz/LIC/>

Dotaz

Existuje zvýšené riziko infekce koronavirem indukci ACE2, pokud pacient užívá ibuprofen?

Je také možné ovlivnění infekce COVID-19 léčiv, která zasahují do RAAS?

Odpověď

Analýza třech recentních čínských studií ukázala, že pacienti, kteří podleli koronavirovému onemocnění (COVID-19), měli v anamnéze uvedeny jako nejčastější komorbidity cerebrovaskulární onemocnění, diabetes mellitus nebo arteriální hypertenzi. Koronaviry (SARS-CoV a SARS-CoV-2) v organismu pronikají do buněk skrze receptor pro angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2). Tento receptor se vyskytuje na povrchu buněk, například v plicích, srdci nebo ve střevech. Výskyt ACE2 je podstatně zvýšen u pacientů s diabetem mellitem a arteriální hypertenzí, kteří jsou léčeni ACE inhibitory (ACEi) nebo blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB). Autoři rovněž zmiňují, že vyšší výskyt ACE2 může být způsoben užíváním ibuprofenu. Zvýšený výskyt ACE2 by následně mohl usnadnit průnik koronaviru do buněk. Na základě těchto poznatků autoři usuzují, že užívání léčiv, které podporují expresi ACE2, tj. ACEi, ARB, glitazony či ibuprofen, může teoreticky zvyšovat riziko rozvoje závažné a fatální COVID-19 (1). Článek však pouze formuluje hypotézu, která zatím nebyla prokázána a je konfliktní, protože ACE2 má snižovat zánětlivou odpověď. Na druhou stranu se objevují protichůdné teorie naznačující možné využití ARB (např. losartanu) jako terapeutické alternativy ke snížení agresivity a mortality infekce COVID-19. Dalším významným faktorem je genetická predispozice ke zvýšené vnímavosti k infekci SARS-CoV-2 následkem ACE2 polymorfismu, který je spojován s výše uvedenými komorbiditami právě u asijské populace. Výsledky dalších recentních čínských studií naznačují, že asijské muži jsou náchylnější ke COVID-19 více než asijské ženy (2,3). Zároveň byl u asijských mužů kuřáků zjištěn vyšší výskyt ACE2 (4,5). Nicméně pro toto tvrzení zatím chybí silné důkazy.

Podle dřívější studie z roku 2015 na zvířecím modelu by ibuprofen mohl zvyšovat syntézu ACE2 (6). Dle observačních studií je však ibuprofen často zatížen indikačním biasem. Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) jsou obvykle užívána při zhoršení chronických onemocnění a jsou spojována s respiračními, kardiovaskulárními či septickými komplikacemi (7,8). Souhrn údajů o přípravku ibuprofenu uvádí, že

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu.

Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

u zhoršení projevů planých neštovic (infekce virem varicella) nelze vyloučit roli NSAIDs, a tudíž se doporučuje užívání ibuprofenu během onemocnění planými neštovicemi vyhnout (9,10). K této problematice však nejsou publikované kvalitní randomizované kontrolované studie a většina evidence poukazuje na zvýšené riziko komplikací v souvislosti s užíváním NSAIDs, zejména zvýšené riziko závažných infekcí kůže a měkkých tkání (11). Například klinické doporučení Alder Hey Children's NHS Foundation Trust (UK) doporučuje nepodávat ibuprofen u pediatrické populace s onemocněním COVID-19. Důvodem je průběh onemocnění COVID-19, který bývá spojen s dehydratací a zvýšeným rizikem akutního renálního selhání (12).

V neposlední řadě Evropská kardiologická společnost (ESC) poukazuje na nedostatek jakýchkoli důkazů podporujících hypotézu rizika terapie ACEi či ARB v kontextu COVID-19. Zároveň silně doporučuje tato léčiva nevysazovat a pokračovat v obvyklé léčbě (13). Toto tvrzení podporuje další čínská studie, která nepotvrdila souvislost mezi užíváním ACEi nebo ARB a vyšší mortalitou na COVID-19 (14).

Komorbidity a špatné zdravotní návyky mohou obecně přispívat k náchylnosti k infekcím nebo k horšímu průběhu konkrétních onemocnění. Rizikovými faktory mohou být již existující respirační nebo kardiovaskulární onemocnění, kouření, konzumace alkoholu, špatné stravování a snížená fyzická aktivita. Z toho důvodu by v rámci prevence proti onemocnění COVID-19 mohlo hrát klíčovou roli odstranění těchto rizikových faktorů (15). Preventivní opatření, která je vhodné zvážit, jsou:

- Suplementace vitamínu D – je bezpečná a účinná proti akutním infekcím respiračního traktu. Největší prospěch z této suplementace mají pacienti s výrazným nedostatkem vitamínu D (16).
- Spánek – poměrně silná data existují také pro souvislost mezi spánkem a zánětem a obranyschopností organismu (17, 18). Tato souvislost naznačuje, že nedostatek spánku nebo jeho snížená kvalita mohou vést ke zvýšené náchylnosti k infekcím, včetně COVID-19.
- Čínská medicína – existují tři studie dokumentující používání čínské medicíny pro prevenci SARS (19–21) a čtyři studie pro prevenci chřipky (22–25). Žádný z účastníků používajících čínskou medicínu ze tří zmiňovaných studií nebyl nakažen SARS a míra infekce chřipky byla u pacientů využívajících tuto alternativní strategii výrazně nižší. Nejčastěji používanými bylinami byly: *Radix astragali*, *Radix glycyrrhizae*, *Radix saposhnikoviae*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae Flos* a *Fructus forsythia*. Lze se pouze dohadovat, zda by stejně jako u prevenci chřipky a SARS mohla být čínská medicína alternativním přístupem k prevenci COVID-19 u vysoce rizikové populace (26).

Závěr

Dle recentních publikovaných studií z Číny bylo v souboru celkem 1291 pacientů s potvrzenou infekcí COVID-19 vysledováno, že nejčastějšími komorbiditami u případů se závažným průběhem infekce byly arteriální hypertenze, diabetes mellitus a cerebrovaskulární onemocnění. Zvýšenou vnímavost k infekci může podmínit jak terapie léčivými blokuujícími osu RAAS, tj. sartany a ACEi, tak ACE2 polymorfismus. Nelze však pro nedostatek důkazů konstatovat, že by měla být léčba ACEi a sartany u pacientů pozastavována či měněna. To je v souladu s ESC, která pro nedostatek jakýchkoli důkazů silně doporučuje tato léčiva nevysazovat, pakliže neexistuje jiný klinický důvod pro vysazení či změnu.

Co se týká NSAIDs a zhoršení COVID-19, nelze pro zásadní nedostatek kvalitních dat komentovat. Naprosto stěžejní je ibuprofen nepoužívat jako samoléčbu v dávkách vyšších než doporučených a po delší než doporučenou dobu. Rizikem je rozvoj akutního renálního selhání při dehydrataci u probíhající infekce COVID-19. Prozatím v publikované literatuře chybí důvod pro to se ibuprofenu u koronavirové infekce zcela vyhýbat.

Citace

1. Fang, L., Karakiulakis, G., Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 11. 3. 2020.
2. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
3. Guan, W., Ni, Z., Liang, W., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 DOI:10.1056/NEJMoa2002032
4. Zhao, Y., et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.01.26.919985
5. Cai, G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.02.05.20020107
6. Qiao, W., et al. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology*, 2015, 131, 97–106.
7. Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulialis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med.* 2017;123:28-33.
8. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Bremont F, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *The Journal of pediatrics.* 2016;175:47-53.e3.
9. Souhrn údajů o přípravku. Brufen, Mylan IRE Healthcare Limited. Datum poslední revize textu: 13. 11. 2019 [online] Dostupné z: www.sukl.cz (cit. 16. 03. 2020)
10. Souhrn údajů o přípravku. Ibuprofen [online] Dostupné z: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7020/smpc> (cit. 16. 03. 2020)
11. Stone, K., Tackley, E., Weir, S., Best evidence topic reports: NSAIDs and Chickenpox. *Emerg Med J* 2017, 35, 66–68.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu. Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

12. Alder Hey Children's Hospital: Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with proven COVID-19. March 2020, Version 1
13. European Society on Cardiology, Position Statement on Hypertension on ACEi and ARB 2020 [online] Dostupné z: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang?fbclid=IwAR0YzRtKOg8iqMHilxjkZL01j2HG0sFUD2VwbBANG2C0kHUIzBPXd_eJwU](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang?fbclid=IwAR0YzRtKOg8iqMHilxjkZL01j2HG0sFUD2VwbBANG2C0kHUIzBPXd_eJwU) (cit. 16.03.2020)
14. Peng, Y., D., et al., Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020
15. National University of Singapore, COVID-19 Science Report: Therapeutics. March 2020 [online]. Dostupné z: <https://sph.nus.edu.sg/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Science-Report-Therapeutics-13-Mar.pdf> (cit. 16.03.2020)
16. Martineau, A., R., (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and metaanalysis of individual participant data. *BMJ*, 2017; 356:i6583 Dostupné z: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583> (cit. 06. 03. 2020)
17. Opp, M., R., et al., Sleep and Immunity: A Growing Field with Clinical Impact. *Brain Behav Immun*. 2015 Jul; 47: 1–3. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.011. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685944/> (cit. 06. 03. 2020)
18. Irwin, M., R., et al., Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1; 80(1): 40–52. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.014. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666828/> (cit. 06. 03. 2020)
19. Lau, J., et al., The use of an herbal formula by hospital care workers during the severe acute respiratory syndrome epidemic in Hong Kong to prevent severe acute respiratory. *J Alternat Complement Med*. 2005; 11: 49-55.
20. Xu, J., et al., Clinical observation of Yinhuo Yupingfeng Decoction in preventing SARS: analysis of 163 first-line medical staff. Conference on the prevention and treatment of SARS in integrated traditional Chinese and Western medicine in five provinces of North China. Beijing, 2006: 158-159.
21. Zhang, L., et al., Analysis of fangdu decoction on SARS and zero infection in hospital. *Chin J Hosp Pharm (Chin)*. 2005; 25: 59-60.
22. Song, Y., et al., Clinical observation of prevention of influenza A (H1N1) by Qingjie Fanggan Granules. *Shaanxi J Tradit Chin Med (Chin)*. 2019; 40: 886-889.
23. Liu, L., et al., Preliminary observation on the prevention of influenza A (H1N1) by the formula of Jialiu Yufang Formula. *Beijing J Tradit Chin Med (Chin)*. 2013; 32: 91-92.
24. Xia, B., et al., Effect of Kangbingdu Oral Liquid and Ganmaoqingre Granule on prevention of influenza A (H1N1). *People's Milit Surg (Chin)*. 2010; 53: 645-646.
25. Liu, B. Clinical observation on the prevention of influenza A H1N1 with the prevention theory of TCM. *Tradit Chin Med Res (Chin)*. 2010; 23: 46-47.
26. Luo, H., et al., Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin J Integr Med*. 2020. doi: 10.1007/s11655-020-3192-6. [Epub ahead of print]

V Hradci Králové, dne: 16. 3. 2020

Dotaz zpracoval: PharmDr. Veronika Měrková, Mgr. Barbora Vaňková, PharmDr. Anna Patková, Ph.D.

Revizi dotazu provedl: PharmDr. Petra Rozsivalová, PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D., PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu. Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.