

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор

М.В. Леонова[✉]

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

[✉]anti23@mail.ru

Аннотация

Пандемия COVID-19 в настоящее время является наиболее острой проблемой здравоохранения в мире. Несмотря на растущие знания о природе тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, варианты лечения по-прежнему плохо определены. Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в частности ибупрофена, подвергалась сомнению без каких-либо подтверждающих доказательств. Это способствовало проведению ряда наблюдательных исследований по оценке влияния ибупрофена на исходы заболевания COVID-19. Проведен поиск публикаций и представлен систематический обзор 9 исследований, рассмотрены фармакодинамические эффекты ибупрофена в аспекте влияния на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) и циклооксигеназу. Результаты исследований показали отсутствие прямого взаимодействия между ибупрофеном и SARS-CoV-2, отсутствие доказательств того, что ибупрофен влияет на ир-регуляцию АПФ-2 как рецептора COVID-19 в исследованиях с участием людей. В наблюдательных исследованиях не получили доказательств, что ибупрофен при хроническом применении до заболевания COVID-19 или при остром применении для купирования симптомов COVID-19 способствует инфицированию или увеличивает риск неблагоприятных исходов (смертность, риск госпитализации, риск искусственной вентиляции легких). Впоследствии международные регуляторные органы (Всемирная организация здравоохранения, Европейское медицинское агентство, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) заключили, что нет связи между более тяжелым течением COVID-19 и лечением НПВП; парацетамол и другие НПВП (ибупрофен) рекомендуются для лечения симптомов COVID-19; пациентов, находящихся на хроническом лечении НПВП, предупреждают, чтобы они не прекращали его, так как их состояние может ухудшиться.

Ключевые слова: COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, наблюдательные исследования, смертность.

Для цитирования: Леонова М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ибупрофена при заболевании COVID-19: систематический обзор. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558

Review

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ibuprofen for COVID-19: a systematic review

Marina V. Leonova[✉]

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

[✉]anti23@mail.ru

Abstract

COVID-19 pandemic is currently the most pressing public health problem worldwide. Despite growing knowledge about the nature of SARS-CoV-2-associated severe acute respiratory syndrome, the treatment options are still poorly defined. The safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in particular ibuprofen, has been questioned without any supporting evidence. This has contributed to a number of observational studies evaluating the effect of ibuprofen on COVID-19 disease outcomes. A search of publications was carried out and a systematic review of 9 studies was presented, pharmacodynamic effects of ibuprofen were considered in terms of the effect on angiotensin-converting enzyme 2 and cyclooxygenase. The studies data have shown no direct interaction between ibuprofen and SARS-CoV-2, no evidence that ibuprofen affects the up-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 as a COVID-19 receptor in human studies. Observational studies have not found evidence that ibuprofen, when used chronically before COVID-19 or when acutely used to relieve symptoms of COVID-19, contributes to infection or increases the risk of adverse outcomes (mortality, risk of hospitalization, risk of mechanical ventilation). Subsequently, international regulatory authorities (World Health Organization, European Medical Agency, FDA) concluded that there is no link between the more severe course of COVID-19 and NSAID treatment; paracetamol and other NSAIDs (ibuprofen) are recommended to treat the symptoms of COVID-19; patients on chronic NSAID treatment are warned not to discontinue it, as their condition may worsen.

Key words: COVID-19, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, observational studies, mortality.

For citation: Leonova M.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ibuprofen for COVID-19: a systematic review. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 31–36. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200558

В настоящее время мир подвержен пандемическому распространению коронавируса – болезни-2019 (COVID-19), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Пандемия COVID-19, официально объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 12.03.2020, в настоящее время является самой острой проблемой здравоохранения в мире. Усилия по преодолению заболеваемости и смертности, вызванной новым вирусом, значительно затруднены из-за отсутствия знаний о вирусе SARS-коронавирус-2, в частности механизмах вирулентности, особенностях иммунного ответа хозяина. К настоящему времени становится ясным, что рост числа тяжелых и опасных для жизни случаев COVID-19 во многом является следствием развития «цитокинового шторма» у пациентов. Несмотря на получение новых знаний о патогенезе тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, варианты лечения все еще не определены.

Наиболее ранним или даже первым симптомом заболевания COVID-19 является лихорадка, сопровождаемая синдромом интоксикации (головная боль, мышечные боли, ломота, слабость). Главную роль среди лекарственных препаратов, направленных на купирование этих симптомов и улучшающих их переносимость, играют жаропонижающие средства (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен). Вместе с тем безопасность НПВП при заболевании COVID-19, в частности ибупрофена, открыто подвергалась сомнению без каких-либо подтверждающих доказательств. Опасения по поводу использования ибупрофена для купирования лихорадки при инфекции COVID-19 возникли после того, как 14 марта 2020 г. министерство здравоохранения Франции издало рекомендацию избегать использования НПВП для лечения симптомов COVID-19 [1]. Это вызвало широкую дискуссию в научном сообществе.

стве в самом начале пандемии, поддержанную предположением, что ибупрофен может активировать рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), что способствует входу коронавируса в клетки.

За прошедшие с тех пор несколько месяцев проведен ряд наблюдательных исследований по оценке эффективности и безопасности применения ибупрофена у пациентов с COVID-19. В статье представлены научные данные и систематический обзор исследований, посвященные влиянию НПВП, в частности ибупрофена, на течение заболевания и исходы COVID-19.

Участие РААС в течении COVID-19 и ибупрофен

К настоящему времени установили, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет особенно важную роль в течении инфекции SARS-CoV-2. Предполагается, что дисбаланс в РААС и АПФ-2 участвует в облегчении инфицирования клеток-хозяев и модуляции воспалительного ответа, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [2, 3]. Установили, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени зависит от связывания его белков S-spike с клеточными рецепторами, в частности через рецепторы АПФ-2, экспрессия которого повышается при инфекциях [4, 5]. АПФ-2 преимущественно находится в легких, где он экспрессируется в клетках альвеолярного эпителия 1-го типа, выделяющих сурфактант и имеющих решающее значение для газообменной функции легких. Повреждение этих клеток коронавирусом сопровождается развитием тяжелого паренхиматозного легочного нарушения, наблюдаемого COVID-пневмонией. АПФ-2 также обнаружен в сердце, кишечнике, почках, кровеносных сосудах, а также в растворимой форме в сыворотке крови, что в тяжелых случаях может вызывать системную полиорганную недостаточность [3]. АПФ-2 является гомологом АПФ и ключевым ферментом, участвующим в альтернативном пути функционирования РААС. Функционально АПФ-2 представляет альтернативу классическому ферменту АПФ; он обеспечивает преобразование ангиотензина (АТ) I в продукт деградации АТ1–7, обладающий противоположными свойствами АТ II – протективными, противовоспалительными, антипролиферативными.

Вирус SARS-CoV-2 после проникновения в организм хозяина способен снижать уровень АПФ-2 на поверхности инфицированных клеток и тем самым изменять соотношение АПФ:АПФ-2 в пользу преобладания провоспалительного АПФ, что приводит к повышению уровня АТ II и уменьшению уровня АТ1–7, снижая его защитные и противовоспалительные эффекты [2]. Возможно, что иммунная дисрегуляция РААС и связанное с этим преобладание провоспалительных медиаторов могут играть центральную роль в патогенезе COVID-19, развитии «цитокинового шторма» и индукции острого повреждения паренхимы легких [3]. При этом снижение экспрессии АПФ-2 в организме может объяснить более тяжелое течение инфекции COVID-19 у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, для которых важны протективные функции АПФ-2.

В настоящее время отсутствуют доказательства прямого фармакодинамического взаимодействия ибупрофена с АПФ-2 или его медиаторами, приводя к сверхэкспрессии АПФ-2 и проникновению коронавируса.

С другой стороны, местное воспаление включает образование простагландинов с участием циклооксигеназы (ЦОГ)-2, а также вовлечение и активацию эффекторных клеток, таких как полиморфно-ядерные нейтрофилы. Результатом является развитие лихорадки и миалгии, возникающих во время инфекции, для купирования которых применяются НПВП. Альтернативно ЦОГ-2 также может играть роль в разрешении

воспаления в связи с продукцией противовоспалительных простагландинов E_2 и липоксигенов, предотвращая ущерб в результате иммунного ответа [6].

НПВП, в частности ибупрофен, действуют путем ингибирования активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тем самым блокируя синтез провоспалительных простагландинов, которые участвуют в активации эффекторных клеток. Учитывая двойную роль ЦОГ-2 в воспалительной реакции (такую как усиление начальной острой фазы и последующее разрешение), возникает вопрос, может ли прием НПВП во время инфекции SARS-CoV-2 улучшить или осложнить течение болезни.

Построение гипотезы о том, что применение ибупрофена при COVID-19 может увеличивать экспрессию АПФ-2 и проникновение коронавируса в клетки, основано на единственном экспериментальном исследовании на модели фиброза миокарда у животных, в котором показали защитное действие ибупрофена против фиброза за счет его способности увеличивать АПФ-2 как протективного медиатора [7]. В новых исследованиях *in vitro* показали, что ибупрофен может способствовать отщеплению АПФ-2 от клеточной мембраны, предотвращая мембранозависимое проникновение коронавируса в клетку [3].

Кроме того, к настоящему времени установили, что коронавирус SARS-CoV-2 приводит к сложному многофазному иммунному ответу в организме человека, и на стадии гиперактивности иммунной системы с развитием «цитокинового шторма» получили патогенетическое обоснование противовоспалительные препараты с антиинтерлейкиновым и иммунодепрессивным действием (глюкокортикоиды, ингибиторы интерлейкина-6). Вместе с тем ибупрофен способен также подавлять выработку антител в клетках человека и ослаблять активность иммунной системы, что показано при других вирусных инфекциях [8, 9].

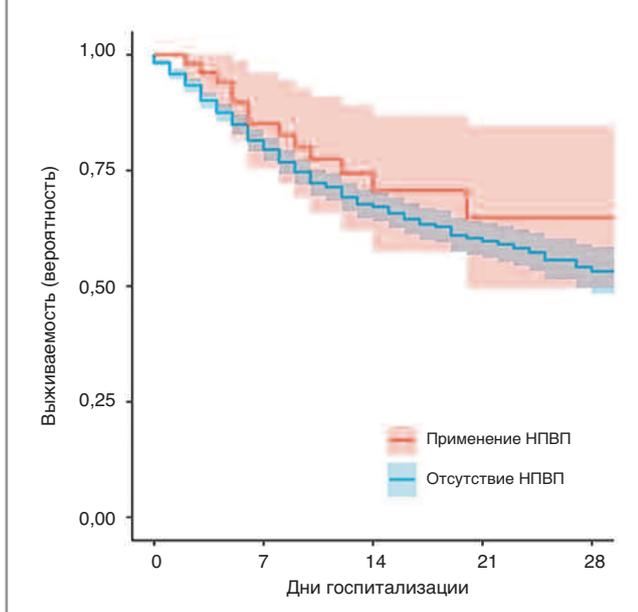
Изучение влияния НПВП и ибупрофена на исходы COVID-19

После возникших предостережений к применению НПВП и ибупрофена у пациентов с COVID-19 в ряде стран мира инициированы наблюдательные когортные исследования рутинной клинической практики для изучения влияния НПВП на течение и основные исходы заболевания.

Провели научный поиск публикаций результатов исследований в системе Pubmed и Medline и выявили 9 статей, которые включены в систематический анализ. В исследованиях охвачен период лечения пациентов с COVID-19 с января по июнь 2020 г. проспективно или ретроспективно; дизайн исследований включал группы пациентов по наличию применения НПВП за 7 дней до развития заболевания (хроническое применение НПВП) или с начала симптомов (острое применение) COVID-19 в сравнении с отсутствием приема препаратов данной группы. Одна часть исследований посвящена оценке всей группы НПВП, другая оценивала ибупрофен в сравнении с другими препаратами группы НПВП.

В Великобритании провели проспективное многоцентровое исследование в рамках крупного европейского исследования COPE для изучения связи между предшествующим использованием НПВП, смертностью и продолжительностью пребывания госпитализированных пациентов с COVID-19 [10]. В исследование включены 1222 пациента с клиническим или лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в 8 внеплановых стационаров для лечения COVID-19. Из 1222 пациентов, соответствующих критериям включения, 54 (4,4%) до госпитализации применяли НПВП. Данные об использовании НПВП собраны из регистрационных записей и из онлайн-записей рецептов терапевта, включали тип и дозу НПВП, которые принимал каждый пациент перед госпитализацией. Среди НПВП, включенных в анализ, – препараты для системного приема: производные пропионовой кислоты (ибупрофен и напрокс-

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера по выживаемости при применении НПВП и без НПВП среди госпитализированных пациентов с COVID-19 (заштрихованные области указывают ДИ 95%; адаптировано [10]).



сен), производное уксусной кислоты (диклофенак) и селективный ингибитор ЦОГ-2 (целекоксиб). Внутрибольничная летальность составила 25,9% для пользователей НПВП и 29,5% для пациентов, не принимавших НПВП ($p=0,578$). Скорректированный относительный риск (ОР) смертности для случаев применения НПВП составил 0,89 (доверительный интервал – ДИ 0,52–1,53, $p=0,67$) и ОР периода госпитализации до выписки – 0,89 (ДИ 0,59–1,35, $p=0,58$), что предполагает наличие протективного эффекта НПВП. График выживаемости Каплана–Мейера показал умеренный защитный эффект от приема НПВП для госпитализированных пациентов с COVID-19, не связанный с худшими результатами лечения (рис. 1).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о безопасности хронического применения НПВП до развития заболевания COVID-19.

В другом ретроспективном многоцентровом когортном исследовании в США у госпитализированных пациентов ($n=1305$) с подтвержденной инфекцией COVID-19 проводилось изучение факторов, влияющих на смертность [11]. Среди клиничко-демографических факторов включены факторы применения лекарственных препаратов, в том числе НПВП. Средний возраст пациентов составил 61 год; средний индекс коморбидности Чарльсона равен 2, а 72,6% пациентов имели одно и более сопутствующее заболевание, при этом наиболее распространенные – артериальная гипертензия (56,2%) и сахарный диабет (30,1%). 35,7% в когорте получали НПВП. Первичный исход – смертность; вторичные исходы включали продолжительность госпитализации, время до смерти и развитие острого повреждения почек (повышение сывороточного креатинина $>0,3$ мг/дл по критерию KDIGO) в течение первых 48 ч. В подгруппе пациентов, получавших НПВП до госпитализации, обнаружены более низкий ОР смерти (ОР 0,55, ДИ 0,39–0,78, $p=0,001$), а также снижение риска развития острого повреждения почек (ОР 0,84, ДИ 0,51–1,39, $p=0,492$). Сделан вывод, что применение НПВП до госпитализации не связано с повышенной смертностью или почечной недостаточностью; большую значимость в повышении смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 имели пожилой возраст (<60 лет) и сопутствующие заболевания.

В когортном исследовании с использованием общенациональной базы данных здравоохранения Южной Кореи,

включившем 1824 госпитализированных пациентов с COVID-19, провели изучение влияния НПВП на исходы лечения заболевания [12]. Критерии включения пациентов – применение НПВП за 7 дней до госпитализации либо отсутствие НПВП. Первичный комбинированный исход – смертность, госпитализация в отделение интенсивной терапии, использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и сепсис; вторичными исходами учитывали сердечно-сосудистые осложнения и острую почечную недостаточность. Частота наступления комбинированного исхода составила 6,2% в группе с НПВП и 3,5% в группе без НПВП. По сравнению с отсутствием НПВП прием НПВП связан с повышением скорректированного ОР комбинированного исхода (отношение шансов – ОШ 1,70, ДИ 0,96–3,00); но после применения псевдорандомизации (propensity score matching) риск получил статистическую значимость (ОШ 1,54, ДИ 1,13–2,11), но незначительно связан с сердечно-сосудистыми осложнениями (ОР 1,54, ДИ 0,96–2,48) или острой почечной недостаточностью (ОР 1,45, ДИ 0,49–4,14). Вместе с тем в представленных результатах нет детализации по частоте смертности и других исходов между группами, что не позволяет сделать заключение о повышении смертности на фоне применения НПВП у заболевших COVID-19. Авторы сделали вывод о необходимости осторожного использования НПВП среди пациентов с COVID-19 до получения доказательных исследований.

Позднее опубликованы результаты еще одного крупного общенационального ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием административных регистров Дании [13]. В отличие от предыдущих исследований, в данное включали всех пациентов с подтвержденным COVID-19, как амбулаторных, так и стационарных. Группу пользователей НПВП определяли на основании рецептов на препараты за 30 дней до заболевания (2,7%), группу сравнения составили пациенты, не применявшие НПВП. Основной исход – смертность; вторичные исходы включали госпитализацию, прием в отделение интенсивной терапии, ИВЛ. В сопоставленных анализах применение НПВП не связано с ухудшением риска ни по одному из исходов. Так, смертность в группе принимавших и не принимавших НПВП составила 6,3 и 6,1%, а частота госпитализации – 24,5 и 21,2% соответственно. Скорректированный ОР смертности составил 1,02 (ДИ 0,57–1,82, $p=0,95$), риск госпитализации – 1,16 (ДИ 0,54–2,02, $p=0,31$), риск поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии – 1,04 (ДИ 0,54–2,02, $p=0,90$), риск ИВЛ – 1,14 (ДИ 0,56–2,30, $p=0,72$). Таким образом, в более широкой когорте пациентов с COVID-19, чем госпитализированные больные, показано отсутствие негативного влияния на смертность и тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Еще в одном ретроспективном когортном исследовании в США проводилось изучение факторов, влияющих на госпитализацию пациентов с заболеванием COVID-19 [14]. В административной базе Национальной системы здравоохранения по делам ветеранов выявлены 585 пациентов с подтвержденным тестом COVID-19; средний возраст составил 65,7 года, 50,8% госпитализированы в стационар и около 1/2 помещены в отделение интенсивной терапии. Среди большого количества демографических, клинических и лабораторных данных проанализирован фактор длительного применения НПВП за 14 дней до заболевания COVID-19. Показано отсутствие связи между применением НПВП и госпитализацией: частота применения НПВП в группе госпитализированных и негоспитализированных составила 30,3 и 35,8% соответственно (ОР 1,09, ДИ 0,71–1,67), а для госпитализации в отделение интенсивной терапии – 26,2 и 34,8% соответственно (ОР 0,98, ДИ 0,57–1,67). Наиболее значимые факторы риска госпитализации с COVID-19 – лабораторные показатели и показатели жизненно важных функций, чем предшествующий прием лекарств, в частности НПВП.

Далее описаны исследования, в которых отдельно изучался ибупрофен. Так, в двух небольших когортных исследованиях проводилось изучение влияния ибупрофена на тяжесть и исходы COVID-19.

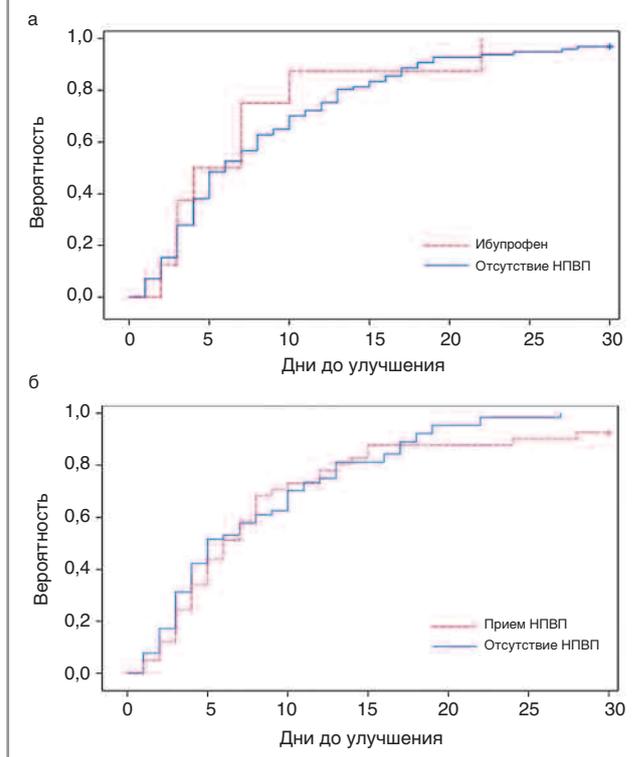
В ретроспективном когортном исследовании у 406 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Израиле проводился сравнительный анализ применения ибупрофена с парацетамолом с клиническими исходами заболевания [15]. Оценивали эффекты применения ибупрофена и парацетамола в связи с развитием симптомов COVID-19. Информацию собирали с помощью телефонного опроса в течение 30 дней после выявления инфекции; учитывали госпитализацию, необходимость любой респираторной поддержки (неинвазивной или ИВЛ); в случае смерти информация получена из медицинских карт. Основными исходами стали смертность и необходимость респираторной поддержки. Из всей когорты – 47% на амбулаторном лечении, 45% госпитализированы, 8,4% находились в учреждениях сестринского ухода. Применялись следующие жаропонижающие препараты: парацетамол в 32% случаях, ибупрофен использовали в 22%, а в 3,7% – метамизол. В группе ибупрофена смертность и респираторная поддержка составили 3,4 и 10,3%, в группе без ибупрофена – 2,8 и 11% (различия между группами недостоверны), а в группе парацетамола – 3,5 и 12,9% ($p=0,06$) соответственно. Не наблюдалось повышенного риска смертности или необходимости респираторной поддержки у пациентов, получавших ибупрофен. Фактически потребность в респираторной поддержке выше в группе парацетамола.

Проспективное когортное исследование сходного дизайна провели в Саудовской Аравии у 503 пациентов с диагностированным заболеванием COVID-19 [16]. Оценивали острые эффекты применения ибупрофена ($n=40$, 7,9%) или Аспирин/НПВП в связи с развитием симптомов COVID-19 ($n=17$, 3,4%), а также эффекты хронического применения НПВП до развития инфекции ($n=96$, 19%); контрольной группой стали пациенты, не применявшие никаких НПВП. Смертность в группе ибупрофена составила 2,5%, в группе Аспирин/НПВП – 5,9%, в группе с хроническим применением НПВП – 6,3%, в контроле – 3,1%. Острое применение ибупрофена во время инфекции не связано с более высоким риском смерти и риском госпитализации по сравнению с теми, кто не принимал НПВП (ОР 0,632, ДИ 0,073–5,441 и ОР 1,271, ДИ 0,548–2,953). При хроническом использовании НПВП также не выявили более высокого риска смерти по сравнению с контрольной группой (ОР 0,492, ДИ 0,178–1,362, $p=0,17$). Проводили сравнение сроков наступления улучшения в группах применения ибупрофена и НПВП. Так, время до клинического улучшения в группе применения ибупрофена существенно не отличалось от сроков в контрольной группе (медиана 5,5 дня против 6 дней; ОР 0,998, ДИ 0,474–2,101, $p=0,99$), так же, как и в группе с хроническим применением НПВП, – медиана 6 дней против 5 дней; ОР 1,0, ДИ 0,646–1,549, $p=0,99$ (рис. 2).

Таким образом, не обнаружили связи между ибупрофеном или другими НПВП и худшими исходами от COVID-19. Как острое, так и хроническое воздействие НПВП не выявили какой-либо значимой связи со смертностью, связанной с COVID-19, и не обнаружили значительной разницы во времени до клинического улучшения или продолжительности пребывания в больнице по сравнению с теми, кто не принимал НПВП.

В дополнение к перечисленным исследованиям заслуживают внимания два последовательных анализа V. Castro и соавт. по оценке роли фармакотерапии на тяжесть COVID-19 [17, 18]. Анализы выполняли с помощью компьютерного моделирования когорты из электронной административной базы по выписанным лекарственным препаратам до заболевания COVID-19 (Массачусетс, США). В 1-м анализе (апрель 2020 г.) из 2271 пациента с положительным тестом на COVID-19 31,1% госпитализированы и 9,4% помещены

Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера по вероятности клинического улучшения в период заболевания COVID-19: а – для случаев применения ибупрофена в ходе заболевания COVID-19; б – для случаев хронического применения НПВП за 7 дней до заболевания COVID-19 (адаптировано [16]).



на ИВЛ. Основываясь на сравнении ранжированных частот электронных назначений, среди пациентов, не требовавших госпитализации, наиболее часто назначали ибупрофен, валацикловир и напроксен. Показали снижение скорректированного ОР госпитализаций для ибупрофена (ОР 0,649, ДИ 0,415–0,992) и напроксена (ОР 0,388, ДИ 0,144–0,930), для риска ИВЛ (ОР 0,421, ДИ 0,139–1,046 и ОР 0,362, ДИ 0,019–2,269) соответственно. Во 2-м анализе (август 2020 г.) из 7360 пациентов с положительным тестом 50,2% госпитализированы и 11,3% помещены на ИВЛ. Среди лекарств, выписываемых электронным способом, наибольший ранг у пациентов, не требовавших госпитализации и получивших скорректированный ОР<1, – у ибупрофена (ОР 0,73, ДИ 0,64–0,84, $p<0,00001$), а также меньший ранг – у напроксена (ОР 0,66, ДИ 0,50–0,87). Применение ибупрофена связано со значимым снижением риска помещения в отделение интенсивной терапии (ОР 0,70, ДИ 0,56–0,86) и смертности (ОР 0,73, ДИ 0,56–0,96). Несмотря на то что данный методологический подход к анализу существенно уступает клиническим исследованиям, так как в первую очередь не учитывает клинические аспекты пациентов, тем не менее позволяет провести поиск наиболее проблемных лекарственных препаратов. Как показали результаты, ибупрофен и напроксен к таким проблемным препаратам не относятся.

Заключение

Применение ибупрофена для купирования симптомов лихорадки на фоне заболевания COVID-19 подвергалось опасениям в связи с гипотезой активации АПФ-2, участвующего в инфицировании. Вместе с тем среди всех НПВП ибупрофен широко используется в клинической практике и продается без рецепта в странах Европы наряду с парацетамолом.

Актуальность повышения (up-regulation) АПФ-2 при возникновении или тяжести COVID-19 оспаривается. Эффекты любой активации АПФ-2 после заражения COVID-19 точно не известны. С учетом протективной функциональной роли

АПФ-2, возможно, повышенная регуляция АПФ-2 имеет положительные эффекты и может смягчать симптомы COVID-19, что показали на примере ингибиторов РААС.

ВОЗ сначала рекомендовала не использовать ибупрофен, но затем заявила, что «не рекомендует отказаться от использования ибупрофена и... нет каких-либо доказанных научных доказательств связи безрецептурного использования ибупрофена с обострением COVID-19» [19]. Аналогичным образом Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения в Великобритании отменило свою первоначальную рекомендацию избегать приема НПВП, сделав вывод: «В настоящее время нет доказательств того, что острое применение НПВП вызывает повышенный риск развития COVID-19 или развития более тяжелого заболевания COVID-19» [20]. Также Итальянское общество фармакологии опубликовало заявление о применении НПВП, указав, что «нет четких доказательств, подтверждающих ухудшение клинического состояния у пациентов с COVID-19, принимающих НПВП», и возможность применения НПВП для купирования симптомов лихорадки, миалгии, головной боли при COVID-19 [21]. Данное заключение поддержало Немецкое общество экспериментальной и клинической фармакологии и токсикологии [22]. Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало продолжать использование НПВП (например, ибупрофена) в соответствии с национальными рекомендациями по лечению и утвержденной информацией о продукте, а также предложило проведение эпидемиологических исследований по изучению вопроса безопасности применения НПВП при заболевании COVID-19 [23].

В последующем в ряде наблюдательных исследований не выявили связи хронического (длительного) применения НПВП с развитием COVID-19. Отмечали, что хронический прием НПВП может даже защитить как от возникновения, так и от тяжести COVID-19. При остром применении ибупрофена или других НПВП для симптоматического лечения COVID-19 гипотеза о повышенном риске заражения не работает, так как эти пациенты уже инфицированы. Жаропонижающий эффект НПВП, увеличивающий риск или тяжесть инфекции, в равной степени применим ко всем жаропонижающим средствам, включая парацетамол. Ни в одном из отчетов об использовании ибупрофена при COVID-19 не проводили анализ для парацетамола до или на ранних стадиях инфекции, хотя такое применение широко распространено.

Заключение

В настоящее время нет научных данных, подтверждающих повышенный риск заражения SARS-CoV-2 или тяжести COVID-19 при приеме ибупрофена.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368: m1086. DOI: 10.1136/bmj.m1086
- Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46 (4): 586–90. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
- Smart L, Fawkes N, Goggin P et al. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. *Inflammopharmacology* 2020; 28 (5): 1141–52. DOI: 10.1007/s10787-020-00745-z
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 181 (2): 281–92. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Levy BD, Clish CB, Schmidt B et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001; 2 (7): 612–9. DOI: 10.1038/89759
- Qiao W, Wang C, Chen B et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology* 2015; 131 (2): 97–106. DOI: 10.1159/000375362
- Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol* 2009; 258 (1): 18–28. DOI: 10.1016/j.cellimm.2009.03.007
- Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162 (6): 1277–82. DOI: 10.1093/infdis/162.6.1277
- Bruce E, Barlow-Pay F, Short R et al. Prior routine use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and important outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020; 9 (8): 2586. DOI: 10.3390/jcm9082586
- Imam Z, Odish F, Gill I et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med* 2020; 288 (4): 469–76. DOI: 10.1111/joim.13119
- Jeong HE, Lee H, Shin HJ et al. Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 in South Korea: A nationwide study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1056. DOI: 10.1093/cid/ciaa1056
- Lund LC, Kristensen KB, Reilev M et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2020; 17 (9): e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308
- Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP et al. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. *medRxiv* 2020; 2020.04.09.20059964. DOI: 10.1101/2020.04.09.20059964
- Rinott E, Kozer E, Shapira Y et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26 (9): 1259.e5–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.003
- Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A et al. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2020; 1–16. DOI: 10.1007/s40121-020-00363-w
- Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv preprint April 2020*. DOI: 10.1101/2020.04.11.20061994
- Castro VM, Ross RA, McBride SM, Perlis RH. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv* 2020; 2020.04.11.20061994. DOI: 10.1101/2020.04.11.20061994
- Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. <https://www.sciencealert.com/whorecommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>
- Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ* 2020; 369: m1555. DOI: 10.1136/bmj.m1555
- Capuano A, Scaglione F, Berrino L et al. Official statement of the section of Clinical Pharmacology of Italian Society of Pharmacology on Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the increased risk of complications during infections with commentary. *Pharmacadvances* 2020; 2 (1): 6–10. <http://www.pharmacadvances.com/official-statement-of-the-section-of-clinical-pharmacology-of-italian-society-of-pharmacology-on-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-and-the-increased-risk-of-complications-during-infection-2/>
- Zolk O, Hafner S, Schmidt CQ et al. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Nahrungsmittels Arch Pharmacol* 2020; 393 (7): 1131–5. DOI: 10.1007/s00210-020-01890-6
- EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. *EMA/136850/2020*. 18 March 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Marina V. Leonova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020