



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, Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

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

Dotaz

V mediích se objevil článek, který zmiňuje dítě, u něž nebyl koronavirus prokázán, ale prý zhoršuje průběh infekce.

<https://www.novinky.cz/zahranicni/koronavirus/clanek/rodice-dali-ctyrlete-dceri-s-priznaky-koronaviru-ibuprofen-jeji-stav-se-rapidne-zhorsil-40317039>

Prosíme o Vaše odborné stanovisko.

Odpověď

ÚVOD

Co se týká rizika použití ibuprofenu při infekci COVID-19, jsou v publikované literatuře dostupné pouze články a sdělení, která formulují hypotézy nebo detekují signály. K dnešnímu datu neexistuje žádná studie, která by zkoumala kauzální asociaci.

Při zamýšlení se nad kauzální asociací je všeobecně potřebné zohlednit Bradford-Hillova kritéria (1):

1. koherence s existujícími informacemi
2. konzistence asociace
3. časová souvislost
4. specifická asociace
5. síla asociace

1. KOHERENCE S EXISTUJÍCÍMI INFORMACEMI

První kritérium se zabývá otázkou, jestli asociace dává smysl při zohlednění ostatních informací v literatuře. Jediný zdroj, který zmiňuje asociaci ibuprofenu a COVID-19, je dopis editorovi časopisu *The Lancet Respiratory Medicine*. (2) V něm autoři formulují hypotézu o možné souvislosti mezi užíváním léčiv, která zvyšují expresi enzymu ACE2, a zvýšeným rizikem horšího průběhu COVID-19. Zvýšená exprese ACE2 by mohla usnadnit infekci COVID-19. Autoři zde zmiňují, že exprese ACE2 může být zvýšená i ibuprofenem. Autoři ke svému tvrzení neposkytli referenci a jedinou oporu pro tvrzení lze najít ve studii provedené na potkanech. (3) Autoři sami uvádějí, že cílem článku je pouze formulace hypotézy.

2. KONZISTENCE ASOCIACE

Podle druhého kritéria je asociace skutečná, pokud nacházíme konzistentní zjištění na různých geografických místech, u různých populací, ve studiích s různými typy designu. Z hlediska dostupnosti

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.

pouze minimálního množství informací, navíc převážně ve formě komentářů a hypotéz, nelze konzistenci asociace hodnotit.

3. ČASOVÁ SOUVISLOST

Podle třetího kritéria musí příčina (užití ibuprofenu) předcházet události (zhoršení průběhu COVID-19). Kritérium by nebylo splněno v případě, kdyby zhoršení průběhu COVID-19 vedlo k užití ibuprofenu. Tohle kritérium je všeobecně u většiny typů designu studii vždy splněno.

V mediálně zveřejněném případě Amelie Milnerové je kritérium časové souvislosti splněno, zatím ale nevíme, jestli se jedná o zhoršení průběhu infekce COVID-19. Informace o čtyřech mladých pacientech s COVID-19, u kterých došlo po požití nesteroidních antiflogistik (NSAID) k rozvoji závažných symptomů (4), nejsou dohledatelné.

4. SPECIFICITA ASOCIACE

Čtvrté kritérium se zabývá otázkou, zda dochází k jevu i bez přítomnosti předpokládané příčiny. Znamenalo by to, že pokud by pacienti neužívali ibuprofen, nedocházelo by ke zhoršení průběhu virové infekce COVID-19. Všeobecně čtvrté kritérium není téměř nikdy splněno.

5. SÍLA ASOCIACE

Poslední kritérium se týká 3 konceptů: kvantitativní síly asociace, vztahu dávka-účinek a designu studie. V rámci designu studie se zohledňuje přítomnost náhodných chyb, biasu, zavádějících faktorů a samotné umístění designu studie v hierarchii důkazů. Předkládané kazuistiky proto představují nejméně přesvědčivý typ důkazu pro prokázání kauzální souvislosti a sílu asociace zde nelze posoudit.

Žádné z výše uvedených kritérií není nezbytně nutné k tomu, aby byla asociace považována za kauzální. Analogicky žádné z kritérií nestačí k tomu, aby byla asociace považována za kauzální. Platí, že čím více kritérií je splněno, tím je pravděpodobnější, že asociace má kauzální spojitost. (1)

Co se týká asociace ibuprofenu a COVID-19, žádné z kritérií hodnocení kauzality není splněno, protože dosud není dostatek publikovaných dat, na základě kterých by bylo možné o kauzální asociaci uvažovat.

Doporučení WHO a EMA a NHS týkající se ibuprofenu a COVID-19

Doporučení NHS (17. 3. 2020)

„V současné době neexistují žádné silné důkazy, které by potvrdily, že ibuprofen může zhoršovat průběh COVID-19. Ale dokud nebudeme mít více informací, užívejte k léčbě příznaků COVID-19 paracetamol, pokud vám lékař neřekl, že je pro vás nevhodný. Pokud již na radu lékaře užíváte ibuprofen nebo jiná nesteroidní protizánětlivá léčiva, nepřestávejte je užívat bez předchozí konzultace.“ (5)

Doporučení WHO (17. 3. 2020)

Christian Lindmeier, mluvčí WHO, ohlásil dne 17. 3. 2020, že se problematice intenzivně věnují, aby mohla vzejít adekvátní doporučení. Do té doby doporučují používat jako samoléčbu spíše paracetamol a nepoužívat

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.

ibuprofen. Pokud je ibuprofen předepsán zdravotnickým pracovníkem, pak zodpovědnost za rozhodnutí nese zdravotník. (6)

Doporučení EMA a SÚKL (18. 3. 2020)

Dle aktuální tiskové zprávy Evropské lékové agentury (EMA) a Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) bylo vydáno stanovisko k užívání léků s ibuprofenem a paracetamolem s ohledem na výskyt nemoci COVID-19. U paracetamolu je nástup účinku jako antipyretika rychlejší než u ibuprofenu. Má příznivější profil gastrointestinálních nežádoucích účinků. SÚKL nabádá na dodržování dávkování a varuje před rizikem jaterního poškození. Ibuprofen je oproti paracetamolu vhodnější pro antiflogistické účinky, jeho vliv na snížení horečky je dlouhodobější než-li u paracetamolu. Liší se širším spektrem nežádoucích účinků. Autority dále zmiňují právě probíhající celoevropské hodnocení protizánětlivých léčivých látek jako je ketoprofen a ibuprofen ve vztahu k virové infekci planými neštovicemi a k možnému zhoršení průběhu bakteriálních infekcí (7,8).

Nevhodnost užití paracetamolu a ibuprofenu u konkrétních pacientů

Při volbě vhodného antipyretika je třeba rovněž myslet na pacienty, u nichž léčba z nějakého důvodu není vhodná. **Paracetamol** je konkrétně **kontraindikován** při akutním onemocnění jater (akutní hepatitida) nebo jejich závažném poškození. **S opatrností by měl být užíván** při všech stavech, které mohou riziko poškození jater zvýšit (pacienti s alkoholovým poškozením jater, hypovolémií, chronickou podvýživou, závažným poškozením ledvin, deficiencí glukozo-6-fosfát dehydrogenázy nebo pacienti užívající jiná hepatotoxická léčiva). Pacienti by rovněž měli být poučeni o nevhodnosti užívání s dalšími léčivými přípravky, které paracetamol obsahují (9–12).

Ibuprofen je **kontraindikován** u pacientů s aktivním nebo rekurentním peptickým vředem nebo perforací gastrointestinálního traktu v anamnéze, u pacientů s aktivním krvácením nebo se zvýšenou tendencí ke krvácení. Stejně tak nesmí být užíván u pacientů se závažným srdečním selháním (třída IV dle NYHA), se závažným selháním jater a závažným selháním ledvin. Zcela nevhodný je také u pacientů s akutním onemocněním jater, hyperkalémií, dehydratací a u těhotných ve 3. trimestru gravidity (9, 10, 13). Důležité je zmínit, že SPC ibuprofenu **obecně nedoporučuje** podání ibuprofenu u pacientů s infekčním onemocněním, jelikož může maskovat jeho projevy; varování zahrnuje nepoužívat ibuprofen u infekce planých neštovic (13). Z hlediska gastrointestinálního rizika by měl být **ibuprofen užíván s opatrností** u pacientů konzumujících alkohol, u kuřáků nebo u pacientů užívajících léčiva, která mohou zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, dále pak u pacientů s jiným gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba). Pro riziko kardiovaskulárních nežádoucích příhod je rovněž na místě opatrnost u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a nekontrolovanou arteriální hypertenzí. Podání by mělo být zváženo také u pacientů s bronchiálním astmatem v anamnéze. Pacienti by měli být rovněž poučeni o nevhodnosti kombinace ibuprofenu s jinými NSAID (9, 10, 13). U geriatrických pacientů je zvýšené riziko nežádoucích účinků, proto je vhodné používat co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu. Je popisováno zhoršení renálních funkcí

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.

zejména u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 30 ml/min. Zároveň je u nich riziko CNS nežádoucích účinků jako zmatenost a halucinace i při nízkém dávkování. (14)

Důvodem k nepodání obou léčiv je v neposlední řadě také hypersenzitivita na účinné látky (popř. jiné složky konkrétních přípravků) nebo na jiná NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou projevující se jako astma, urtikárie a jiné alergické reakce. Zatímco je podání ibuprofenu v případě hypersenzitivity na jiné NSAID nebo acetylsalicylovou kyselinu kontraindikováno, u paracetamolu je třeba dbát zvýšené opatrnosti (9–14).

Pro konkrétní nevhodné kombinace s nastavenou farmakoterapií je vhodné konzultovat lékaře či lékárníka.

Závěr

Dosavadní studie neposkytují žádný důkaz, který by prokázal, že ibuprofen zhoršuje průběh infekce COVID-19. Pacienti dlouhodobě léčení ibuprofenem by neměli ibuprofen přestávat užívat bez konzultace s lékařem. V případě nakažených pacientů COVID-19, u kterých se nově vyskytne symptomatická horečka, je v rámci samoléčby lékem první volby paracetamol.

V případě terapie ibuprofenem by jej pacienti neměli užívat nad rámec doporučeného dávkování a dbát dostatečného příjmu tekutin. Je také na místě uklidnit pacienty, kteří mají dlouhodobě indikována NSAID k řešení bolesti a zánětu. Na druhé straně je jistě na místě zvýšená vigilance. I když neexistuje kauzální asociace stran zhoršení průběhu infekce COVID-19, nelze ji ani vyvrátit.

Tento závěr je v souladu s tiskovou zprávou EMA a SÚKL ze dne 18. 3. 2020, kde zaznívá: „Použití ibuprofenu v souladu s příbalovou informací tak i nadále představuje pro pacienta účinnou a bezpečnou léčbu horečky a bolesti. Paracetamol ani ibuprofen neléčí příčinu nemoci, ale pouze tlumí její příznaky. Je proto nezbytné dodržovat doporučené dávky a doporučenou délku podávání obou léčiv a při zhoršení stavu vždy kontaktovat lékaře nebo lékárníka.“

Citace

1. Strom BL. Basic Principles of Clinical Epidemiology Relevant to Pharmacoepidemiologic Studies. In: Pharmacoepidemiology. Sixth edition. Hoboken, New Jersey: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. Pharmacoepidemiology. Wiley-Blackwell; 2020. p. 47–50.
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11;
3. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97–106.
4. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar 17;368:m1086.
5. COVID-19 (coronavirus): guidance & NHS advice on use of ibuprofen [Internet]. [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://www.rpharms.com/publications/pharmacy-alerts/details/COVID-19-coronavirus-guidance--NHS-advice-on-use-of-ibuprofen>

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.

6. WHO Now Officially Recommends to Avoid Taking Ibuprofen For COVID-19 Symptoms [Internet]. ScienceAlert. [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>
7. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
8. SÚKL- Užívání léků s ibuprofenem a paracetamolem s ohledem na výskyt nemoci COVID-19 [cited 2020 Mar 18]. <http://www.sukl.cz/sukl/uzivani-leku-s-ibuprofenem-a-paracetamolem-s-ohledem-na?fbclid=IwAR1Kz57ijAdIACHchc4aoLcwnGjUAUYz1PMGkPq4ENNDepbM4LdR-Mmq3ws>
9. Micromedex® Healthcare Series. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; Greenwood Village [Cited 2020 Mar 18]. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
10. UpToDate© 2018, Wolters Kluwer [Cited 2020 Mar 18]. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
11. SÚKL, SPC Paralen 500 mg tbl. Date of text revision: 2. 1. 2020 [cited 2020 March 18].
12. SÚKL, SPC Paralen SUS, 24mg/ml perorální suspenze. Date of text revision: 28. 11. 2019 [cited 2020 March 18].
13. SÚKL, SPC Brufen 400 mg tbl. Date of text revision: 13. 11. 2019 [cited 2020 March 18].
14. Lexicomp Online, Ibuprofen, Lexi-Drugs Multinational, Hudson, Ohio: Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc., last updated 19.3.2020 [cited 2020 March 19].

V Hradci Králové, dne: 18. 3. 2020

Dotaz zpracoval: PharmDr. Zuzana Očovská, Mgr. Simona Dvořáčková, 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.