

Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19?

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Лила А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
 *115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
 *119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
 *125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
 *34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
 *8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
 *2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Contact: Andrey Karateev; aekarateev@rambler.ru

Поступила

В настоящее время нет четких данных, свидетельствующих о риске специфических осложнений при использовании препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и в частности ибупрофена, при инфекции COVID-19. Также нет четких клинических данных, что прием НПВП повышает риск инфицирования коронавирусом COVID-19. Тем не менее при использовании НПВП у пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями следует помнить о возможности развития класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Этот риск представляется достаточно серьезным у пожилых пациентов с множественными коморбидными заболеваниями. Кроме того, следует учитывать, что прием НПВП и парацетамола может маскировать важные симптомы инфекции COVID-19 (в частности, лихорадку) и удлинять сроки постановки правильного диагноза.

Ключевые слова: инфекция COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; ибупрофен; парацетамол; острая респираторная вирусная инфекция; осложнения.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection?

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

Currently, there is no clear data indicating the risk of specific complications when using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and in particular ibuprofen, for COVID-19 infection. There is also no clear clinical evidence that taking NSAIDs increases the risk of COVID-19 infection. However, when using NSAIDs in patients with acute respiratory viral diseases, keep in mind the possibility of class-specific complications from the gastrointestinal tract, cardiovascular system and kidneys. This risk is quite serious in elderly patients with multiple comorbid diseases. In addition, you should remember that taking NSAIDs and paracetamol can mask important symptoms of COVID-19 infection (in particular, fever) and lengthen the time for making a correct diagnosis.

Keywords: COVID-19 infection; non-steroidal anti-inflammatory drugs; ibuprofen; paracetamol; acute respiratory viral diseases; complications.

Contact: Andrey Karateev; aekarateev@rambler.ru

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, — тема, которая сегодня находится в центре внимания мирового сообщества. Любые новости, связанные с этой глобальной проблемой, тотчас находят отражение в средствах массовой информации и становятся доступны всем желающим. Это накладывает серьезную ответственность на руководителей медицины и лидеров медицинской науки — ведь любое неоправданное суждение в обстановке общей тревоги может вызвать или усилить панические настроения, привести к последствиям, которые трудно предугадать.

Так, 14 марта французское правительство сообщило о «серьезных побочных эффектах», возникающих при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных с инфекцией COVID-19, а вскоре после этого министр здравоохранения Франции Oliver Veran в твиттере написал, что использование противовоспалительных средств (ибупрофена, кортизона) может ухудшать течение COVID-19. Он рекомендовал отказаться от применения ибупрофена для лечения лихорадки, связанной с данной инфекцией, и использовать вместо него парацетамол [1].

Это сообщение, тотчас растиражированное средствами массовой информации (в том числе российскими) [2–4], вызвало серьезную дискуссию в медицинском сообществе. Проблема связана с тем, что НПВП (в частности, ибупрофен) широко используются в качестве жаропонижающего и анальгетического средства при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Кроме того, многие пожилые люди (представляющие группу риска в отношении инфицирования COVID-19), страдают ревматическими заболеваниями, прежде всего остеоартритом, и регулярно используют НПВП для контроля хронической боли. Отказ от применения этих лекарств может вызвать ухудшение состояния многих пациентов, затруднить их лечение, а также вызвать необоснованные претензии и жалобы на врачей, которые продолжают рекомендовать «опасные» препараты в разгар пандемии.

В ответ на сообщение французских чиновников наиболее известный медицинский сетевой ресурс Medscape представил обзор мнений экспертов и организаторов медицины по данному вопросу [1]. Многие из них считают заключение французских чиновников необоснованным.

Так, Европейское медицинское агентство (ЕМА) заявило, что в настоящее время «нет научных доказательств факта, что НПВП, такие как ибупрофен, могут усугубить течение инфекции COVID-19». ЕМА сообщает, что «внимательно следит за ситуацией и рассмотрит любую новую информацию, которая станет доступна по этому вопросу в контексте пандемии». Профессор G. Poland, директор исследовательской группы по вакцинам клиники Мейо (США), заявил: «Я не знаю никаких опубликованных данных о применении НПВП при COVID-19, свидетельствующих о каком-либо особенном риске». Министерство здравоохранения Испании заявило, что нет никаких доказательств того, что ибупрофен или другие НПВП усугубляют инфекцию COVID-19. Несомненно, следует принять во внимание, что использование НПВП может маскировать симптомы инфекций, задерживать диагностику и приводить к тому, что диагноз будет поставлен на более тяжелых стадиях. Однако это относится ко всем инфекциям, а не конкретно к COVID-19 [1].

19 марта в твиттере было размещено сообщение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в котором представлено мнение ее специалистов по данному вопросу: «Основываясь на имеющейся в настоящее время информации, ВОЗ не рекомендует отказываться от применения ибупрофена» («*Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of of ibuprofen*») [5].

Насколько вообще целесообразно использовать НПВП при ОРВИ и насколько они безопасны в этой ситуации?

НПВП – наиболее популярные обезболивающие, противовоспалительные и жаропонижающие средства. Поскольку боль в горле, головная и мышечная боль, а также лихорадка – основные проявления ОРВИ, влияющие на качество жизни пациентов, применение симптоматических средств для их контроля может быть оправданно.

В 2015 г. был опубликован метаанализ Кохрановского общества, посвященный применению НПВП при «обычной простуде» («*common cold*») [6]. Он включал данные 9 РКИ (n=1089), в шести из которых НПВП сравнивались с плацебо, в трех – с другими НПВП. Согласно полученным данным, применение НПВП не снижало общий балл симптомов болезни и ее длительность, не влияло на выраженность кашля, но значительно уменьшало чиханье [SMD -0,44; 95% доверительный интервал (ДИ) от -0,75 до -0,12], а также симптомы, связанные с болью (головная боль, боль в ушах, боль в мышцах и суставах). Риск побочных эффектов был невысок (относительный риск 2,94; 95% ДИ 0,51–17,03), однако оценить реальную безопасность НПВП было сложно из-за разброса данных.

Ибупрофен и парацетамол (в том числе в комбинации) широко используются как жаропонижающие средства. При этом четких данных, свидетельствующих о значительном преимуществе ибупрофена в сравнении с парацетамолом, получено не было [7, 8].

Следует также отметить, что применение НПВП для контроля тяжелой лихорадки у реанимационных больных (например, при сепсисе или тяжелых травмах) не оказывает благоприятного воздействия на жизненный прогноз. Так, S. Jefferies и соавт. [9] провели метаанализ 6 РКИ, в которых оценивалось влияние антипиретической терапии на риск летального исхода у лихорадящих больных, находящихся в критическом состоянии. В одном исследовании

использовался парацетамол, в пяти – НПВП. Было показано, что антипиретическая терапия, в том числе с использованием НПВП, не влияла на риск летального исхода (но и не снижала его): отношение шансов (ОШ) 0,96 (95% ДИ 0,68–1,34). С другой стороны, в наблюдательном исследовании В. Lee и соавт. [10], которые оценивали влияние антипиретической терапии на исходы у лихорадящих больных в критическом состоянии (n=1425), было показано достоверное повышение риска 28-дневного летального исхода при использовании НПВП: ОШ 2,61 (p=0,028). Однако у получавших парацетамол наблюдалась аналогичное повышение риска летального исхода: ОШ 2,05 (p=0,01). Этот риск отмечался только у больных, у которых появление лихорадки было связано с сепсисом, но не с другими причинами.

Целесообразность использования НПВП при бактериальных инфекциях (в частности, внебольничной пневмонии) вызывает серьезные сомнения. НПВП способны снижать функцию нейтрофилов и защитную воспалительную реакцию, маскировать опасные симптомы. G. Voigiot и соавт. [11] провели специальный анализ данного вопроса и отметили существенное нарастание риска осложнений, а также удлинение срока лечения больных с внебольничными пневмониями, получавших до госпитализации НПВП. Тем не менее очень сложно судить, что является реальной причиной более тяжелого течения бактериальных пневмоний на фоне приема НПВП – специфическое влияние последних на защитные иммунные механизмы или задержка начала антибактериальной терапии вследствие маскировки симптомов.

Следует отдельно обсудить вопрос о риске развития лекарственных осложнений при использовании НПВП у больных с ОРВИ. Так, А. Lanas и соавт. [12] провели метаанализ 67 РКИ, в которых изучалось действие различных анальгетиков у пациентов с респираторными инфекциями: 6181 пациент получал аспирин, 1145 – парацетамол, 754 – ибупрофен и 3515 – плацебо. Аспирин чаще вызывал диспепсию, чем другие препараты: ОШ 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6) в сравнении с плацебо; ОШ 1,55 (95% ДИ 0,7–3,3) в сравнении с ибупрофеном и ОШ 1,04 (95% ДИ 0,8–1,4) в сравнении с парацетамолом. Однако риск кровотечений был очень низким – всего один случай желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема аспирина и три – в группе плацебо. Других серьезных осложнений терапии НПВП отмечено не было.

С другой стороны, не следует забывать о класс-специфическом негативном действии НПВП на сердечно-сосудистую систему. Y. Wen и соавт. [13] провели исследование по типу случай-контроль и оценили риск развития инфаркта миокарда у 9793 пациентов с ОРВИ. Было показано, что использование НПВП при ОРВИ сопровождалось повышением риска инфаркта миокарда в 1,5 раза: ОШ 1,47 (95% ДИ 1,33–1,62). Конечно, следует учесть, что НПВП, особенно парентеральные, применялись у пациентов с более тяжелым течением респираторных инфекций.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о влиянии НПВП на риск геморрагических осложнений при ОРВИ. Так, ВОЗ не рекомендует использовать НПВП (в частности, ибупрофен) при лихорадке денге – остром вирусном заболевании, характеризующемся лихорадочным состоянием, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом. Это ограничение связано с гипотетической опасностью развития кровотечения на фоне приема НПВП. Однако D.

Kellstein и L. Fernandes в обзоре, опубликованном в 2019 г. [14], отметили отсутствие клинических исследований, в которых сравнивался риск осложнений при использовании НПВП и парацетамола у пациентов с лихорадкой денге. Более того, обзор данных литературы, проведенный этими авторами, не выявил доказательств повышения риска кровотечений при использовании ибупрофена в дозе до 1200 мг/сут в течение ≤ 10 дней при его использовании в послеоперационном периоде (когда риск развития кровотечения реально повышен).

В отношении влияния ибупрофена на развитие инфекции COVID-19 имеется еще одно соображение. L. Fang и соавт. [15] на основании полученных в последние месяцы клинических данных показали негативное влияние артериальной гипертензии и сахарного диабета на тяжесть течения инфекции COVID-19. Причиной этого может быть тот факт, что коронавирусы связываются со своими клетками-мишенями через ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который синтезируется эпителиальными клетками легких, кишечника, почек и кровеносных сосудов. Экспрессия АПФ2 существенно повышена у пациентов с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, а также у лиц, получающих лечение ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II типа. Имеются данные, что ибупрофен также может повышать экспрессию АПФ2. Теоретически, все факторы, усиливающие экспрессию ACE2,

могут увеличивать риск инфицирования COVID-19. Однако насколько использование ингибиторов АПФ и сартанов (самых популярных антигипертензивных средств), а также ибупрофена реально влияет на развитие этой инфекции, судить сложно, поскольку четких клинических данных по этому вопросу пока нет. Следует учесть, что больные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, получающие антигипертензивную терапию, — это в основном люди пожилого возраста с серьезным коморбидным фоном и метаболическими нарушениями, которые сами по себе могут быть факторами неблагоприятного прогноза при любой тяжелой инфекции.

Таким образом, в настоящее время нет четких данных, которые позволили бы говорить о существенном риске специфических осложнений при использовании ибупрофена и других НПВП при инфекции COVID-19. Конечно, НПВП могут вызывать ряд класс-специфических осложнений, но прием низких доз этих препаратов в течение короткого времени у лиц без эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта, очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений и значительного нарушения функции почек достаточно безопасен. Однако следует учитывать, что НПВП (как, впрочем, и парацетамол) могут маскировать ряд симптомов инфекции COVID-19 (в частности, лихорадку), что может затруднить своевременную диагностику этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melville NA, Nainggolan L. Are Warnings Against NSAIDs in COVID-19 Warranted? Доступно по ссылке / Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/926940>
- Минздрав Франции: Ибупрофен может ухудшить состояние при коронавирусе. Доступно по ссылке: <https://ren.tv/news/v-mire/672805-minzdrav-frantsii-ibuprofen-mozhet-ukhudshit-sostoianie-pri-koronaviruse> [French Ministry of Health: Ibuprofen may worsen the condition with coronavirus. Available from: <https://ren.tv/news/v-mire/672805-minzdrav-frantsii-ibuprofen-mozhet-ukhudshit-sostoianie-pri-koronaviruse> (In Russ.)].
- Теслина А. ВОЗ рекомендовала не использовать ибупрофен для облегчения симптомов COVID-19. Доступно по ссылке: <https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-rekomendovala-ne-ispolzovat-ibuprofen-dlya-oblegcheniya-simptomov-COVID-19.html> [Teslina A. WHO recommended not using ibuprofen to relieve the symptoms of COVID-19. Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-rekomendovala-ne-ispolzovat-ibuprofen-dlya-oblegcheniya-simptomov-COVID-19.html> (In Russ.)].
- Ибупрофен или парацетамол? Ученые и врачи рассказали, что лучше принимать при COVID-19. Доступно по ссылке: <https://medportal.ru/mednovosti/news/2020/03/18/055ibuprofen/> [Ibuprofen or paracetamol? Scientists and doctors have said that it is better to take with COVID-19. Available from: <https://medportal.ru/mednovosti/news/2020/03/18/055ibuprofen/> (In Russ.)].
- Доступно по ссылке: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128> [Available from: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128>].
- Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;(9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):489-506. doi: 10.1345/aph.1M332. Epub 2010 Feb 11.
- Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;(10):CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2
- Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011 Jun; 13(2):125-31.
- Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211
- Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6). pii: E786. doi: 10.3390/jcm8060786
- Lanas A, McCarthy D, Voelker M, et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds - gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2011 Sep 1;11(3):277-88. doi: 10.2165/11593880-000000000-00000
- Wen YC, Hsiao FY, Chan KA, et al. Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):503-9. doi: 10.1093/infdis/jiw603
- Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):109-16. doi: 10.1080/00325481.2019.1561916. Epub 2019 Jan 16.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Доступно по ссылке / Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)