



COVID-19 Sürecinde İbuprofen ve Diğer Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçların Kullanımının Güvenirliği

COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs

F. İlkay Alp Yıldırım¹ , M. Sedef Erdal² 

¹İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: E.L.A.Y. 0000-0001-5695-5269;
M.S.E. 0000-0001-6220-2036

Sorumlu yazar/Corresponding author:
F. İlkay Alp Yıldırım, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ilkayalp@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.04.2020
Kabul/Accepted: 29.04.2020

Atf/Citation: Alp Yıldırım FI, Erdal MS. COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S88-S91.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0011>

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömöni vakaları bildirmiştir. Bu vakaların etkeninin, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olduğu saptanmıştır. Söz konusu virüs, 2002 yılındaki SARS enfeksiyon etkeni SARS CoV-1 virüse yakın genetik benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, hastalığın adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Nisan 2020 itibari ile dünya üzerinde yaklaşık 3.000.000 COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Farklı hastalıkların tedavisi için akut ya da kronik olarak kullanılan bazı ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılık açısından bir risk faktörü olabileceği ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği yönündeki prelinik bulgular ya da hipotez düzeyindeki öneriler bu ilaçları kullanan kişilerde tedirginlik yaratmıştır. Bahsi geçen ilaçlar arasında, non-steroidal Antienflamatuvar grubu bir ilaç olan İbuprofen de yer almıştır. COVID-19 enfeksiyon etkenine duyarlılığı arttırdığı ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği iddia edilen ilaçların klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi ve yeterli bilimsel kanıtlar çerçevesinde olaya netlik kazandırılması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, NSAI, İbuprofen, akılcı ilaç kullanımı

ABSTRACT

On 31st December 2019, World Health Organization (WHO) Country Office in China reported pneumonia cases of unknown etiology in Wuhan in the Hubei province of the Republic of China. It is reported that a novel coronavirus 2019 (2019-nCoV), has not been previously identified in humans, causes the infectious disease, known as COVID-19. 2019-nCoV virus renamed as SARS-CoV-2 virus which is genetically similar to the SARS Coronavirus of 2002, SARS-CoV-1. As of April 2020 approxy3 million people confirmed as COVID-19 positive, globally. Based on preclinical evidences and/or limited clinical reports, it is hypothesised that some pharmacological agents, including Ibuprofen, a Non-steroidal antiinflammatory drug, increase the risk of onset anddeveloping severe COVID-19, and exacerbate the symptoms in patients. More definite evidence from laboratory and clinical research is needed for further progress in order enlighten this issue.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, NSAI, Ibuprofen, rational drug use



GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Bu vakaların etkeni, 7 Ocak 2020'de, yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan bu virüs, SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, hastalığın adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Mart 2020'den itibaren salgının hızı, ilk çıkış noktası olan Çin'de yavaşlarken; özellikle İran, Güney Kore, İtalya ve İspanya'da COVID-19 vakaları ve buna bağlı ölümler hızla artmıştır. Halihazırda, dünya genelinde konfirme edilmiş COVID-19 vaka sayısı 27.04.2020 tarihi itibarı ile yaklaşık 3.000.000'dür.

Lancet Respiratory Medicine dergisinde 2020 Mart ayında Fang ve arkadaşları tarafından yayınlanan makalede (1), Çin'de COVID-19 salgını sürecine ilişkin farklı gözlemsel çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve enfekte kişilerde sıklıkla hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların varlığına dikkat çekilmiştir. Dolayısıyla, söz konusu hastalıkların COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırabilen faktörler olabileceği öne sürülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonu etkeni olan SARS-CoV-2 virüsünün hedef hücrelerine ACE2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2) aracılığı ile giriş sağladığı ve in vitro koşullarda, ACE2 ekspresyonunun SARS-CoV virüsü ile enfeksiyona duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir (2,3). Bu bağlamda, ACE2 ekspresyonunda artışa neden olabilen ve diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla reçete edilen ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) gibi ilaç grupları ile tedavinin, COVID-19 enfeksiyonu gelişimi açısından bir risk teşkil edebileceği hipotezi öne sürülmüştür (4).

Bu konudaki tartışmalara bir netlik kazandırmak amacıyla, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) bir açıklama yapmış ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçlar ile tedavinin sonlandırılmasına ilişkin yeterli klinik bilimsel kanıt olmadığından, bu ilaçları kullanan hastaların hekimleri tarafından aksi belirtilmediği sürece mevcut tedavilerine aynen devam etmeleri önerilmiştir (5).

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kullanımının tartışma konusu olduğu bir diğer ilaç etkin maddesi, non-steroidal antienflamatuvar grubu bir ilaç olan ve analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkileri bulunan İbuprofen'dir. Gerek İbuprofen'in ACE2 ekspresyonunu arttırabileceği yönündeki hipotetik bilgiler (1), gerekse de Fransa Sağlık Bakanı Olivier Veran'ın İbuprofen ve kortikosteroidler gibi antienflamatuvar ilaçların immun sistemi baskılamak yoluyla COVID-19'lu hastalarda enfeksiyonun seyrinin ağırlaşmasına neden olabileceği yönündeki açıklamaları (6,7) söz konusu tartışmanın başlangıcına kaynak olmuştur. Bu tartışmalar üzerine, Dünya Sağlık Örgütü 17 Mart 2020 tarihinde yaptığı açıklama ile COVID-19 şüphesi olan hastalarda ağrı ve ateşin yönetiminde İbuprofen kullanılmamasını, onun yerine Parasetamol kullanılmasını önermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamalarından 1 gün sonra, Avrupa'da ilaç üretimi, güvenliği ve denetiminden sorumlu olan Avrupa İlaç Ajansı (EMA), İbuprofen ilaç etkin maddesini içeren ilaçların kullanımını ile COVID-19'lu hastalarda enfeksiyonun seyrinin kötüleşmesi arasında bağlantı kuran yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı yönünde bir açıklama yapmıştır. EMA konuyu yakından takip edeceklerini, aksi yönde bir kanıt olana dek özellikle romatoid artrit gibi hastalıklar nedeniyle kronik olarak İbuprofen kullanan hastaların tedavisine devam etmesinin gerektiğini bildirmiştir. Öte yandan, EMA İbuprofen ile tedavide minimum etkin dozun kullanılmasının ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulmasının önemine değinmiş, Avrupa kılavuzlarında ağrı ve ateşin tedavisinde ilk güvenli seçeneğin Parasetamol olduğu konusuna da vurgu yapmıştır (8). EMA'nın bu ayrıntılı açıklamasından bir gün sonra, 19 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bir açıklama daha yaparak, COVID-19 şüphesi olan hastalarda İbuprofen kullanılmaması yönündeki önerisini geri çekmiş ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda İbuprofen kullanımından kaçınılmasını gerektirecek yeterli bilimsel kanıt olmadığını ifade etmiştir (9).

PGE₂, PGD₂, PGI₂ gibi prostaglandinlerin, enflamasyonu hem destekleyen hem de dizginleyen

faktörler olduğuna işaret edilerek, siklooksijenaz (COX) inhibisyonu aracılığı ile prostaglandinlerin sentezini inhibe eden İbuprofen ve diğer non-steroidal Antienflamatuvar ilaçların, COVID-19'lu vakalarda kullanımının hastalığın şiddetini arttırabileceği hususunun çelişkili olabileceği belirtilmiştir (10,11).

2003 yılında SARS salgına neden olan SARS-CoV virüslerinin, COX-2 promoter'ına doğrudan bağlanma yoluyla COX-2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (12). COX inhibitörü İndometazin'in SARS-CoV virüsünün RNA sentezini inhibe etmek suretiyle potent antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir. İndometazin'in söz konusu antiviral etkinliğininin COX inhibisyonundan bağımsız olarak gerçekleştiği ifade edilmiştir (13). Bu bağlamda, İndometazin'in hem COX-2 inhibisyonu aracılı antienflamatuvar etkinliği ile hem de COX-2'den bağımsız antiviral etkinliği ile SARS enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabileceği fikri öne sürülmüştür (13).

Gerek İbuprofen gerekse diğer non-steroidal antienflamatuvar ilaçların SARS-CoV virüsler üzerindeki etkileri konusunda bilgiler çelişkili olup, klinikte tedavide Dünya Sağlık Örgütü, EMA ve konunun muhatabı diğer resmi sağlık otoritelerin ve uzmanların görüş ve direktifleri esas alınmalıdır. İbuprofen ve diğer non-steroidal antienflamatuvar ilaçların kardiyovasküler ve respiratuvar yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda COVID-19'lu hastalarda kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiği önerilmektedir (14).

Sonuç olarak, akut ya da kronik olarak kullanılan bazı ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılık açısından bir risk faktörü olabileceği ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği yönündeki prelinik bulgular ya da hipotez düzeyindeki öneriler, klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi ve yeterli bilimsel kanıtlar çerçevesinde netlik kazandırılması gereken önemli konulardır. COVID-19 pandemisi süresince özellikle kronik hastalıkları olan ve riskli grup içerisinde yer alan hastalarda akılcı ilaç kullanımı prensiplerinin uygulanması ve farmakovijilans çalışmalarının yürütülmesi büyük önem taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.İ.A.Y., M.S.E.; Veri Toplama- F.İ.A.Y., M.S.E.; Veri Analizi/Yorumlama- F.İ.A.Y., M.S.E.; Yazı Taslağı- F.İ.A.Y., M.S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.İ.A.Y., M.S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- F.İ.A.Y., M.S.E.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.İ.A.Y., M.S.E.; Data Acquisition- F.İ.A.Y., M.S.E.; Data Analysis/Interpretation- F.İ.A.Y., M.S.E.; Drafting Manuscript- F.İ.A.Y., M.S.E.; Critical Revision of Manuscript- F.İ.A.Y., M.S.E.; Final Approval and Accountability- F.İ.A.Y., M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. 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. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:1-10.
3. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, Gramberg T, Pohlmann S. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1216-21.

4. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020 Mar 18. pii:taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
5. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [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 20, 2020.
6. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
7. K. Willsher, Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises, *The Guardian* (2020).
8. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Accessed on March 19, 2020).
9. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. *Science Alert* 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (Accessed on March 19, 2020).
10. Fitzgerald GA. Misguided drug advice for COVID-19 *Science* 27 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6485, pp. 1434 DOI: 10.1126/science.abb8034
11. Vijay R., Fehr AR, Janowski AM et al. Virus-induced inflammasome activation is suppressed by prostaglandin D₂/DP1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017;114:E5444.
12. Yan, X., Hao, Q., Mu, Y., et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates the expression of cyclooxygenase-2 by binding directly to regulatory elements for nuclear factor-kappa B and CCAAT/enhancer binding protein. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1417-28.
13. Amici C, Di Caro A, Ciucci A., et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus *Antiviral Therapy* 2006;11;1021-1030.
14. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 *BMJ* 2020;368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185