COVID-19: czy należy obawiać się stosowania ibuprofenu?

Ewa Obońska¹, Mariusz Zapadka²

¹Katedra Farmakologii i Terapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

²Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

COVID-19: Should you be concerned about the use of ibuprofen?

The disease caused by the SARS-CoV-2 virus poses several challenges for patients, doctors, and healthcare systems worldwide. According to the recommendations for managing SARS-CoV-2 infections, in the case of mild disease without signs of respiratory failure, symptomatic treatment is recommended, in which non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects are used. Concern over the role of these drugs, particularly ibuprofen, in the course of COVID-19 has led to much speculation. Concerns about the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were mainly related to their pharmacological properties and the effects of inhibition of prostaglandin release on the immune system. The safety of ibuprofen to control fever and pain in COVID-19 has been openly questioned. It has been debated whether ibuprofen increases or decreases the levels of ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) in tissues, especially in the lungs, and whether it could exacerbate or reduce symptoms of COVID-19. It has also been suggested that by reducing fever, ibuprofen masks its beneficial effects in the natural course of the disease.

To date, studies have not provided sufficient evidence to establish a causal relationship between ibuprofen use and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or exacerbation of COVID-19. In turn, the latest reports suggest using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen, which may have a beneficial effect in the early stage of COVID-19 treatment. Moreover, an alternative to traditional forms of ibuprofen may be administering a hypertonic sodium ibuprofenate solution using modern nebulizers. Nebulization allows the drug to deliver micro- or nanometer particles to the lung and allows the dose to be reduced to achieve a therapeutic effect. According to the WHO, EMA, and FDA recommendations, all drugs used in the treatment of COVID-19 should be used with caution after the balance of benefits and risks has been established.

Keywords: Ibuprofen, COVID-19, NSAIDs.

Adres do korespondencji

Mariusz Zapadka, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, Polska; e-mail: mariusz.zapadka@cm.umk.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.08.23

Zaakceptowano: 2021.11.25

Opublikowano on-line: 2021.11.30

DOI

10.32383/farmopol/144257

ORCID

Ewa Obońska (ORCID iD: 0000-0001-8783-7142)

Mariusz Zapadka (ORCID iD: 0000-0002-7968-4665)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Od kiedy w listopadzie 2019 r. po raz pierwszy rozpoznano i opisano pierwsze przypadki choroby nazwanej później COVID-19 (Wuhan, prowincja Hubei), wirus SARS-CoV-2 rozprzestrzenił się na wszystkich kontynentach, wywołując strach i paraliżując kolejne systemy ochrony zdrowia [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) już 11 marca 2020 r. uznała serię zachorowań na infekcję układu oddechowego, wywołaną wirusem SARS-CoV-2 za pandemię, potwierdzając globalny charakter problemu [2]. Śmiertelność na COVID-19 w Polsce szacuje się na około 2,54%, co stanowi wartość zbliżoną do śmiertelności szacowanej globalnie przez WHO na 2,02% [3]. Aktualnie, blisko 20 mln mieszkańców Polski otrzymała pełny cykl szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, jest to jednak liczba niewystarczająca dla osiągnięcia odporności populacyjnej [4]. Aktualnie Polska objęta jest czwartą falą COVID-19. Poza brakiem osiągnięcia odpowiedniego poziomu wyszczerpienia populacji, istotnym problemem są również kolejne warianty wirusa SARS-CoV-2, w stosunku do których szczepionki stosowane obecnie na rynku charakteryzują się mniejszą skutecznością, a same odmiany wirusa większą zakaźnością. Aktualnie około 75% potwierdzonych przypadków wirusa SARS-CoV-2 w populacji Wielkiej Brytanii stanowi tak zwany wariant indyjski [5]. Należy zaznaczyć, że im większa populacja pozostaje niezaszczepiona, tym większe prawdopodobieństwo mutacji wirusa.

Większość pacjentów, u których potwierdzone zostaje zakażenie wirusem SARS-CoV-2, prezentuje łagodne lub umiarkowane nasilenie objawów infekcji ze strony układu oddechowego, nie wymagające hospitalizacji [6]. Do najczęściej występujących pierwszych objawów infekcji zaliczają się gorączka (87,9%), suchy kaszel (67,7%), uczucie zmęczenia (38,1%). Nieco rzadziej obserwuje się produktywny kaszel (34,1%) oraz duszność (18,6%). Objawy grypopodobne pod postacią bólu mięśni i stawów występują rzadziej niż u co piątego chorego (14,8%), podobnie jak ból gardła i bóle głowy (odpowiednio 13,4% i 13,6%). Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może również przebiegać pod postacią objawów infekcji przewodu pokarmowego, jednak taka prezentacja kliniczna jest zdecydowanie rzadsza od typowego przebiegu z objawami ze strony układu oddechowego (nudności i/lub wymioty dotyczą 5% zakażonych, natomiast biegunka około 3,7%). Należy jednak zauważyć że łagodny przebieg dotyczy około 80% chorych, pozostali pacjenci rozwijają ciężkie postaci zakażenia takie jak: zapalenie płuc, ostra

niewydolność oddechowa czy wstrząs septyczny, mogące doprowadzić do zgonu chorego [7]. Uważa się że tak zwany krytyczny przebieg choroby z rozwojem niewydolności oddechowej oraz wstrząsu septycznego dotyka około 5% zakażonych, a czas od pierwszych objawów infekcji do zgonu wynosił w tej grupie chorych od 2–8 tygodni [8].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu objawowym

Zgodnie z zaleceniami postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2, opublikowanymi przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, w przypadku łagodnego przebiegu zakażenia bez cech niewydolności oddechowej zalecane jest postępowanie wyłącznie objawowe [9]. Jako leczenie objawowe w przypadku każdego typu infekcji stosuje się przede wszystkim niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [10].

NLPZ są niejednorodną grupą leków mających działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (syntaz prostaglandyn H), będących enzymami kontrolującymi przekształcanie kwasu arachidonowego w cykliczne nadtlenki (prostaglandyna H₂), które są prekursorami prostacykliny, prostaglandyn i tromboksanu A₂. Prostaglandyny uczestniczą w powstawaniu odczucia bólu (poprzez uwrażliwienie nocycceptorów na zakończeniach nerwowych), gorączki (poprzez wpływ na punkt nastawczy ośrodka termoregulacji w podwzgórze), a także reakcji zapalnych (przede wszystkim poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych prowadzących do zaczerwienienia oraz przesieku doprowadzającego do obrzęku tkanek). Istnieją dwie główne izoformy tego enzymu: COX 1 enzym konstytucyjny, stale aktywny w organizmie, odpowiadający za syntezę prostaglandyn w żołądku, płytkach krwi lub w nerkach, oraz COX 2 będący swego rodzaju enzymem sygnałowym, indukowanym w toku reakcji zapalnej. Jednakże w niektórych tkankach COX-2 pełni także funkcję enzymu konstytutywnego, np. w komórkach śródbłonna naczyniowego, mięśniach gładkich, osteoblastach i komórkach mezangialnych. Gen kodujący COX-2 jest genem natychmiastowej, wczesnej odpowiedzi, sam enzym COX-2 jest szybko wyzwalany przez różne czynniki (np. cytokiny) i ujawnia się w dużej ilości w przebiegu zapalenia, reakcji bólowej i innych uszkodzeniach tkanek. Zahamowanie COX-2 odpowiada za działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, natomiast działania niepożądane NLPZ wynikają z hamowania izoformy COX-1 (np. choroba wrzodowa

żołądka). Aktualnie obecne na rynku NLPZ są lekami hamującymi zarówno COX-2 (wywierając pożądaną działaniem przeciwzapalne), jak i COX-1, odpowiadając za działania niepożądane tej grupy leków. Istnieje grupa NLPZ selektywna względem COX-2, są to koksycyby, jednak z uwagi na działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego nie znalazła do tej pory zastosowania w szerokiej populacji. Wskazania do stosowania NLPZ obejmują: gorączkę, stany bólowe (np. bóle głowy, zębów), ból w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, patofizjologiczne (warunkowane procesem zapalnym) bóle nocyceptywne, oraz migrenę [11].

Czy należy obawiać się stosowania ibuprofenu?

Od początku trwania pandemii wirusa SARS-CoV-2 leczenie przy użyciu tej grupy leków wzbudza wiele kontrowersji. Na przestrzeni kolejnych miesięcy pojawiały się doniesienia o skuteczności poszczególnych preparatów, przy jednoczesnej szkodliwości innych. Najwięcej kontrowersji wzbudzało stosowanie ibuprofenu jako środka łagodzącego objawy w przebiegu COVID-19 [12]. Francuski minister zdrowia ogłosił przed rokiem, aby unikać stosowania NLPZ, w szczególności ibuprofenu, w celu kontrolowania gorączki i dolegliwości bólowych w przebiegu COVID-19, co otworzyło debatę, czy stosowanie NLPZ przynosi korzyść pacjentom łagodząc objawy towarzyszące zakażeniu SARS-CoV-2, czy też poprzez maskowanie objawów wpływa na opóźnienia rozpoznania, a w przypadku ibuprofenu wręcz pogarsza rokowanie [13]. Hipoteza według której NLPZ, a zwłaszcza ibuprofen, miałyby wykazywać szkodliwe działanie oparta jest na teorii o zwiększeniu ekspresji receptorów enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE 2) w płucach, tętnicach, sercu, nerkach i jelitach przez tą grupę leków, a receptory te są wykorzystywane przez wirus SARS-CoV-2 jako punkt wejścia do komórek, zwiększając tym samym ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia [13]. Teoria zakładająca, że ibuprofen może powodować zwiększenie poziomu ACE-2, oparta jest na wynikach jednego badania eksperymentalnego przeprowadzonego na szczurach z włóknieniem mięśnia sercowego w przebiegu cukrzycy indukowanej streptozotocyną, natomiast teorii tej nie potwierdzono w badaniach na ludziach [14]. WHO, Europejska Agencja Leków (EMA) i amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zalecają uważne monitorowanie pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 podczas terapii ibuprofenem, biorąc pod uwagę teoretyczne ryzyko cięższego

przebiegu zakażenia, do tej pory w badaniach naukowych nie potwierdzono jednak tej hipotezy [13]. Drake i wsp. przeanalizowali dane z brytyjskiego rejestru *ISARIC Clinical Characterization Protocol*, do którego włączono 72 179 pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu infekcji SARS-CoV-2 (włączeni do rejestru stanowili 60% wszystkich pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu zakażenia SARS-CoV-2 w Wielkiej Brytanii w okresie od 17 stycznia do 10 sierpnia 2020 r.) [13]. Kryterium włączenia do badania stanowiło potwierdzone bądź wysoko prawdopodobne zakażenie wirusem SARS-CoV-2, prowadzące do manifestacji klinicznej COVID-19, wymagającej hospitalizacji chorego w okresie od 17 stycznia do 10 sierpnia 2020 r., oraz przyjmowanie leków z grupy NLPZ w ciągu ostatnich dwóch tygodni poprzedzających przyjęcie [13]. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon w trakcie hospitalizacji, natomiast jako drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano: ciężki stan kliniczny chorego przy przyjęciu, tlenoterapia bierna, wentylacja metodami nieinwazyjnymi, wentylacja inwazyjna, hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej, oraz ostre uszkodzenie nerek. W badaniu nie wprowadzono ograniczeń wiekowych, ponad połowę chorych stanowili mężczyźni (56,2%); 5,8% pacjentów z całej populacji objętej badaniem stanowili chorzy przewlekłe przyjmujący NLPZ [13]. Porównując tą grupę pacjentów z grupą chorych stosujących NLPZ jedynie doraźnie w ciągu dwóch tygodni poprzedzających przyjęcie do szpitala, nie stwierdzono, aby długotrwałe stosowanie tej grupy leków pogarszało rokowanie [13]. Przyjmowanie NLPZ nie wiązało się z większą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, tlenoterapii biernej, konieczności wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji inwazyjnej czy też ostrego uszkodzenia nerek [13]. Należy zaznaczyć, że opierając się na hipotezie, że NLPZ zwiększają ekspresję ACE 2 w komórkach, pacjenci przewlekłe przyjmujący te leki powinni charakteryzować się cięższym przebiegiem COVID-19, w porównaniu z pozostałymi chorymi. Yousefifard i współpracownicy przeanalizowali dane kliniczne dotyczące stosowania NLPZ u pacjentów z infekcjami dróg oddechowych o etiologii wirusowej z następujących baz medycznych: Medline, Embase i CENTRAL [15]. Przeanalizowano sześć badań klinicznych, przy czym do żadnego z nich nie włączono pacjenta z COVID-19. Na podstawie przeanalizowanych danych klinicznych stwierdzono, że ibuprofen i naproksen kontrolują objawy infekcji dróg oddechowych, nie wywołują również istotnych klinicznie działań niepożądanych, zwłaszcza

w przypadku infekcji wywołanych rinowirusami. Ponadto dowiedziono, że terapia skojarzona naproksenem, klarytromycyną i oseltamiwirem związana jest ze zmniejszeniem śmiertelności i czasu hospitalizacji u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem grypy [15].

Grupa Robocza Ekspertów CHM (ang. *Commission of Human Medicines*) w Wielkiej Brytanii stwierdziła, że nie uzyskano do tej pory wystarczających dowodów, aby ustalić związek przyczynowy między ibuprofenem a podatnością na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 lub zaostreniem COVID-19, po podaniu leku w celu łagodzenia objawów [16].

Chen i współpracownicy postanowili ocenić wpływ stosowania NLPZ na prawdopodobieństwo zakażenia wirusem SARS-CoV-2 oraz jego zdolność do replikacji [17]. W badaniach na hodowlach komórkowych dowiedziono, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 wyzwała aktywność enzymu COX-2, jednak hamowanie aktywności tego enzymu przez stosowane powszechnie NLPZ: ibuprofenu i meloksykamu, nie wywierało istotnego wpływu zarówno na ekspresję ACE 2, prawdopodobieństwo rozwinęcia się infekcji po ekspozycji, jak i replikację wirusa. Zebrane dane kliniczne sugerują, że szlak COX-2 aktywowany przez wirus SARS-CoV-2 może odgrywać rolę w regulacji skali rozwoju reakcji zapalnej i stopnia urazu płuc obserwowanego u pacjentów z COVID-19 [17].

Nebulizacja ibuprofenem w walce z COVID-19

Tradycyjne formułacje ibuprofenu są słabo rozpuszczalne w wodzie, dlatego podawana dawka powinna być 10 razy wyższa niż ta wymagana do uzyskania efektu terapeutycznego. Nową strategią osiągnięcia wyższej biodostępności ibuprofenu w tkance płuc może okazać się opracowanie rozpuszczalnej w wodzie formy ibuprofenu podawanej z użyciem nowoczesnych nebulizatorów. Inhalacje hipertonicznym roztworem ibuprofenu (NIH) wykazują działanie bakteriobójcze, wirusobójcze, mukolityczne oraz klasyczne przeciwzapalne. Efekty te związane są z fizykochemicznymi właściwościami ibuprofenu jako cząsteczki amfipatycznej. Adsorpcja ibuprofenu na powierzchni dwuwarstwowej fosfolipidowej destabilizuje strukturę błon biologicznych bakterii i wirusów, zmieniając ich właściwości biologiczne, a tym samym ograniczając infekcje. Efekty te są stabilizowane i wzmocnione przez obecność hipertonicznego roztworu chlorku sodu o wysokiej sile jonowej. Prowadzi to do 10-krotnego zmniejszenia dawki ibuprofenu potrzebnej do zabicia bakterii, a także do skrócenia czasu na

zabicie 1×10^6 bakterii z 4h do 3 minut (*Pseudomonas aeruginosa*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*). W badaniach *in vitro* wykazano, że ibuprofen wykazywał aktywność wirusobójczą przeciwko wirusowi szczepu koronawirusa (2019-nCoV). Nebulizacja z użyciem NIH pozwala na dostarczenie cząstek o rozmiarach mikro- lub nanometrycznych, które swobodnie docierają do pęcherzyków płucnych. Inną korzyścią jest wymiar cząstek, od 0,5 do 3 μm , umożliwiający wychwytywanie ich przez makrofagi w procesie fagocytozy. Zastosowanie NIH pozwala uzyskać lepsze efekty terapeutyczne przy zdecydowanie niższych dawkach. Jest to szczególnie korzystne w leczeniu oportunistycznych zakażeń w przebiegu mukowiscydozy, zapalenia płuc i rozstrzenia oskrzeli [18].

Podsumowanie

Na podstawie zebranych do tej pory danych klinicznych, nie ma jednoznacznych dowodów, aby stosowanie NLPZ, w tym również ibuprofenu, wiązało się z większym prawdopodobieństwem infekcji po ekspozycji na wirusa SARS-CoV-2 lub większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 [19]. Zgodnie z zaleceniami WHO, EMA i FDA wszystkie leki stosowane w leczeniu COVID-19 powinny być stosowane z rozważą, po ustaleniu bilansu korzyści i ryzyka. Nie uzyskano jednoznacznych danych klinicznych sugerujących, aby stosowanie NLPZ, w tym ibuprofenu, w przypadku występowania gorączki lub dolegliwości bólowych wiązało się z ryzykiem cięższego przebiegu choroby bądź ryzykiem powikłań COVID-19.

Piśmiennictwo

1. Hui DS, Esam IA, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264–266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
2. WHO Question and answers hub. Accessed July 21, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub>.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–23 March 2020. Accessed July 21, 2021. <https://www.who.int/director-general/speeches>.
4. Raport szczepień przeciwko COVID-19 – Szczepienie przeciwko COVID-19 – Portal Gov.pl. 2021. August 17, 2021. <https://www.gov.pl/web/szczepimysie/raport-szczepien-przeciwko-covid-19>.
5. Chu DKW, Hui KPY, Gu H, et al. Introduction of ORF3a-Q57H SARS-CoV-2 Variant Causing Fourth Epidemic Wave of COVID-19, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(5): 1492–1495. doi:10.3201/EID2705.210015.
6. Symptoms of COVID-19 | CDC. Accessed July 21, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England). 2020; 395(10223): 507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed August 16, 2021. <https://www.who>

- int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
9. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: Recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Polish Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 352–357. doi:10.20452/PAMW.15270.
 10. Buer JK. Origins and impact of the term “NSAID.” *Inflammopharmacology* 2014; 22(5): 263–267. doi:10.1007/S10787-014-0211-2.
 11. Bindu S, Mayumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020; 180. doi:10.1016/J.BCP.2020.114147.
 12. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(9): 1259.e5–1259.e7. doi:10.1016/J.CMI.2020.06.003.
 13. Kragholm K, Torp-Pedersen C, Fosbol E. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3(7): e465. doi:10.1016/S2665-9913(21)00144-2.
 14. Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf.* 2020; 43(7): 611–614. doi:10.1007/S40264-020-00953-0.
 15. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract.* 2020;74(9). doi:10.1111/IJCP.13557
 16. Pergolizzi J, Varrassi G, Magnusson P, et al. COVID-19 and NSAIDS: A Narrative Review of Knowns and Unknowns. *Pain Ther.* 2020; 9(2): 353–358. doi:10.1007/S40122-020-00173-5.
 17. Chen J, Alfajaro M, Wei J, et al. Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *bioRxiv Prepr Serv Biol.* 2020. doi:10.1101/2020.09.24.312769.
 18. García NH, Porta DJ, Alasino R V, Muñoz SE, Beltramo DM. Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110079. doi:10.1016/J.MEHY.2020.110079.
 19. Poutoglidou F, Saitis A, Kouvelas D. Ibuprofen and COVID-19 disease: separating the myths from facts. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15(8): 979–983. doi: 10.1080/17476348.2021.1951239