

# Ибупрофен и COVID-19: от истории вопроса до клинических обзоров. Дайджест исследований

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

*«Это не отсутствие доказательств риска,  
а доказательство отсутствия риска»*

Moore N. et al. NSAIDs and COVID-19:  
A Systematic Review and Meta-analysis. Drug Safety  
Published online 02 August 2021

2 августа 2021 г. был опубликован обзор коллектива авторов из Университета г. Бордо, посвященный анализу результатов всех доступных международных исследований по безопасности применения НПВП при COVID-19. Особое внимание было уделено безопасности ибупрофена. 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. Примечательным является тот факт, что именно французские ученые опровергли заявление своего министра здравоохранения Оливье Верана, приведя неопровержимые доказательства не только отсутствия риска применения ибупрофена при COVID-19, но и его несомненной пользы для купирования чрезмерной активности «цитокиневой системы», снижая выработку медиаторов воспаления [1].

## Как терапия ибупрофеном влияет на исход COVID-19?

*Апрель 2020 [2].*

Zolk O., Hafner S., Schmidt C. Q. et al. COVID-19 Pandemic and Therapy with Ibuprofen or Renin-Angiotensin System Blockers: no Need for Interruptions or Changes in Ongoing Chronic Treatments. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 393, 1131–1135 (2020).

Литературные источники, которые были рассмотрены в этой публикации, содержали противоречивые доказательства, которые ни поддерживали, ни отрицали влияние использования ибупрофена на исходы COVID-19. На данный момент не было выявлено научных доказательств, устанавливающих

четкую связь между ибупрофеном и ухудшением состояния при COVID-19, и поэтому авторы рекомендуют пациентам, принимающим ибупрофен по медицинским показаниям, не менять свои противовоспалительные препараты в свете пандемии COVID-19.

## Ибупрофен и риск тяжелого течения COVID-19: отсутствие достоверной связи

*Дания, июнь 2020 [3].*

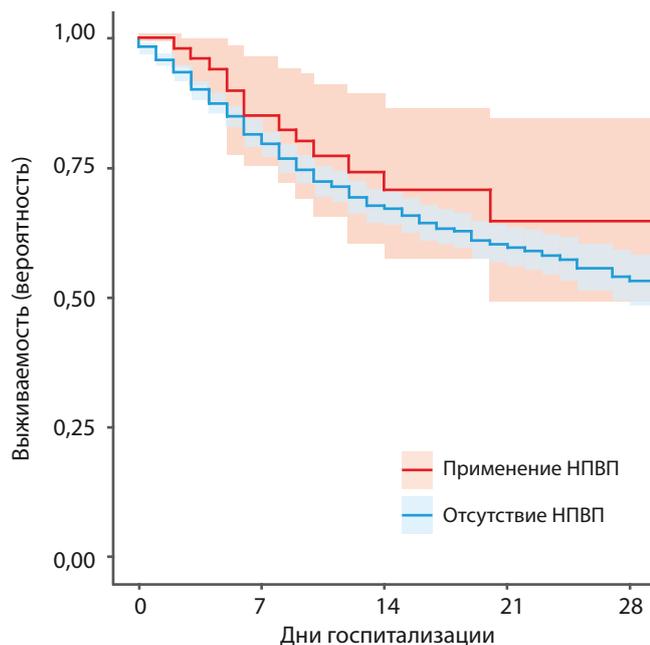
Kragholm K., Gerds Th., Fosbel E. et al. Association Between Prescribed Ibuprofen and Severe COVID-19 Infection: a Nationwide Register-Based Cohort Study. Citation: Clin Transl Sci, 13, 1103–1107 (2020).

Национальное масштабное регистровое исследование пациентов с COVID-19 в Дании в период с конца февраля 2020 г. по 16 мая 2020 г. (n = 4002), в котором изучали риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов, принимавших и не принимавших ибупрофен. Стандартизированные абсолютные риски комбинированного исхода для пациентов, которым назначен ибупрофен, по сравнению с пациентами, не принимающими ибупрофен, были 16,3 % (95 % ДИ) 12,1–20,6) по сравнению с 17,0 % (95 % ДИ 16,0–18,1), p = 0,74. Результаты общенационального датского исследования не выявили связи между ибупрофеном и тяжелым течением COVID-19.

## Влияние НПВП на смертность у пациентов с COVID-19: не выявлено

*Великобритания, июнь 2020 [4].*

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. Journal of Clinical Medicine. 9 (8), 2586 (2020).



**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]).

Многоцентровое наблюдательное исследование в Великобритании ( $n = 1222$ ) не выявило достоверного негативного влияния рутинного применения НПВП на смертность пациентов с COVID-19. Внутрибольничная смертность составила 25,9 % ( $n = 14$ ) среди пациентов, принимавших НПВП, и 29,5 % ( $n = 344$ ) среди пациентов, не принимавших НПВП ( $p = 0,578$ ) (рис. 1).

### Возраст, коморбидность и применение НПВП у пациентов с COVID-19

США, июнь 2020 [5].

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 (Rapid Communication). *J Intern Med*, 288, 469–476 (2020).

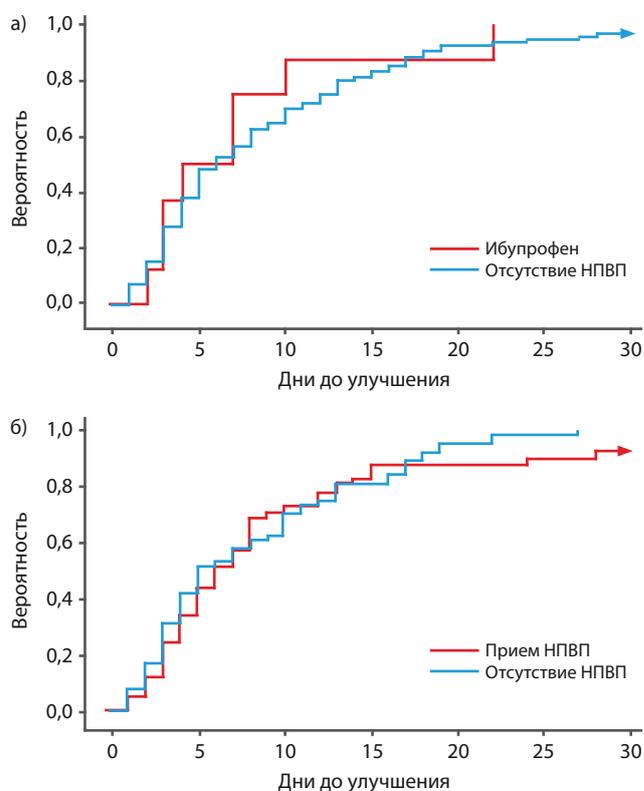
Популяционное когортное исследование медицинских данных из карт пациентов из 8 больниц Мичигана ( $n = 1305$ ) показало, что предшествующий прием НПВП не был связан с ухудшением исходов среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Применение НПВП и ингибиторов АПФ-И/БРА до поступления в стационар не связывали с развитием почечной недостаточности в первые 48 ч после госпитализации или повышенной смертностью. Пациенты, принимавшие НПВП до госпитализации, имели более низкие шансы летального исхода (ОШ: 0,55, 95 % ДИ: 0,39–0,78). Коморбидность и старший возраст названы независимыми факторами риска летальности при COVID-19.

### Ибупрофен и COVID-19: доказательства безопасности

Израиль, сентябрь 2020 [6].

Rinott E., Kozar E., Shapira Y., Bar-Haim A., & Youngster I. (2020). Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 26 (9), 1259. e5–1259. e7. doi: 10.1016/j.cmi. 2020.06.003.

Израильское ретроспективное когортное исследование пациентов с COVID-19 показало, что применение ибупрофена не связано с более выраженным ухудшением клинических исходов, чем при применении парацетамола или при отсутствии жаропонижающего средства. В исследование было включено 403 подтвержденных случая COVID-19 (средний возраст пациентов 45 лет). Из всей когорты 44 пациента (11 %) нуждались в респираторной поддержке, а 12 (3 %) умерли. У 179 (44 %) пациентов была лихорадка, из них 32 % использовали парацетамол и 22 % использовали ибупрофен для облегчения симптомов. В группе ибупрофена умерли 3 пациента, тогда как в группе без ибупрофена умерли 9 пациентов ( $p = 0,95$ ). Девять пациентов из группы ибупрофена нуждались в респираторной поддержке, по сравнению с 35 из группы без ибупрофена ( $p = 1$ ). По сравнению



**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]).

с теми, кто принимал исключительно парацетамол, не наблюдалось различий в показателях смертности или необходимости респираторной поддержки среди пациентов, принимавших ибупрофен (рис. 2).

Саудовская Аравия, март 2021 [7].

Abu Esba L. A., Alqahtani R. A., Thomas A. et al. Ibuprofen and NSAID in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 10, 253–268 (2021).

Проспективное когортное исследование В Саудовской Аравии (n = 1015) — кратковременное употребление ибупрофена не было связано с большим риском смерти у взрослых пациентов с COVID-19 по сравнению с его неиспользованием (скорректированный коэффициент риска [HR] 0,632 [95 % ДИ 0,073–5,441; p = 0,6758]). Длительное использование НПВП также не было связано с большим риском смерти (скорректированный ОР 0,492 [95 % ДИ 0,178–1,362; p = 0,1721]).

Великобритания, июль 2021.

Wong AY. S., MacKenna B., Morton C. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an Open-SAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1–9.

Было проведено два когортных исследования. В исследование 1 включили 536 423 текущих потребителя НПВП и 1 927 284 не принимающих НПВП в общей популяции. Не обнаружено доказательств разницы в риске смерти, связанной с COVID-19 и текущим использованием НПВП (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,80–1,14) в модели с многофакторной корректировкой. В исследование 2 включили 1 708 781 пациентов с ревматоидным артритом / остеоартритом, из которых 175 495 (10 %) в настоящее время принимали

НПВП. В модели с многофакторной корректировкой наблюдался более низкий риск смерти, связанной с COVID-19 (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,64–0,94) на фоне текущего применения НПВП. На основании результатов проведенного исследования был сделан вывод — риски COVID-19 не должны влиять на решения о рутинном терапевтическом использовании НПВП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных в 2020–21 гг. международных исследований позволяют сделать вывод, что применение ибупрофена не имеет рисков у пациентов с COVID-19.

## Литература

1. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Safety*. Accepted: 5 June 2021. © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>.
2. Zolk, O., Hafner, S., Schmidt, C.Q. et al. COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 393, 1131–1135 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01890-6>.
3. Kragholm K., Gerds Th., Fosbel E. et al. Association between prescribed ibuprofen and severe COVID-19 infection: a Nationwide Register-Based Cohort Study. *Citation: Clin Transl Sci*, 13, 1103-1107 (2020).
4. Bruce E, Barlow-Pay F, Short R, Vilches-Moraga A, Price A, McGovern A, Braude P, Stechman MJ, Moug S, McCarthy K, Hewitt J, Carter B, Myint PK. Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8):2586. <https://doi.org/10.3390/jcm9082586>.
5. 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 (Rapid Communication). *J Intern Med* 2020; 288: 469–476. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>.
6. Rinott E., Kozler E., Shapira Y., Bar-Haim A., & Youngster I. (2020). Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(9), 1259.e5-1259.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003.
7. Abu Esba L.A., Alqahtani R.A., Thomas A. et al. Ibuprofen and NSAID in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther* 10, 253-268 (2021).
8. Wong AY.S., MacKenna B., Morton C. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219517.