



## Безпечне використання ібупрофену при COVID-19 у дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(1):54-58. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1495

**Резюме.** В огляді літератури викладені сучасні дані щодо використання ібупрофену при COVID-19. Наведені особливості оміврон-варіанта захворювання, який на відміну від попередніх спалахів має дуже високий рівень передачі, короткий середній інкубаційний період, збільшення захворюваності серед дітей. Оскільки більшість дітей страждають від легкого та середнього ступеня тяжкості COVID-19, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ібупрофен, є засобами, що найчастіше використовуються в дитячому віці для усунення болю та лихоманки. У період першого спалаху COVID-19 було висловлене припущення, що НПЗП, зокрема ібупрофен, небезпечні при COVID-19, тому що вони можуть підвищувати ризик тяжкого та смертельного перебігу захворювання. Наведені експериментальні та клінічні дані щодо безпечного використання ібупрофену при COVID-19. На сьогодні не виявлено підвищеного ризику зараження COVID-19 у разі застосування ібупрофену. Крім того, не виявлено підвищеного ризику госпіталізації або тяжкого перебігу COVID-19, смерті пацієнтів, які приймали ібупрофен. Встановлений нижчий ризик смерті у пацієнтів із COVID-19, які отримували НПЗП, що узгоджується із зменшенням запалення та «цитокінового шторму» у разі тяжкого перебігу COVID-19 та захисною роллю НПЗП при цьому. Згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», при легкому та середньому ступені тяжкості захворювання у дітей показано симптоматичне лікування лихоманки та болю із застосуванням ібупрофену. Таким чином, відповідно до рекомендацій ВООЗ та наявних клінічних даних, ібупрофен можна безпечно використовувати у дітей з COVID-19 для досягнення знеболювального та жарознижжучого ефекту.

**Ключові слова:** COVID-19; діти; ібупрофен; огляд

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) — це високоінфекційне зоонозне захворювання, що викликане коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2). Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року оголошена глобальна пандемія SARS-CoV-2. До сьогодні тривають численні хвилі спалахів цієї вірусної хвороби, які пов'язані з адаптивними мутаціями у вірусному геномі.

П'ятий варіант SARS-CoV-2, позначений ВООЗ як оміврон-варіант, зафіксований з грудня 2021 року, є більш заразним, ніж попередні варіанти. Оміврон-штам має дуже високий ступінь передачі [1–4]. Середній інкубаційний період оміврон-варіанта COVID-19

коротший і становить близько 2–3 днів порівняно з 5 днями у вихідного штаму вірусу [5].

На відміну від попередніх спалахів SARS-CoV-2 п'ятий варіант інфекції призвів до збільшення захворюваності серед дітей. За даними США, із 14 054 пацієнтів, які звернулися за невідкладною медичною допомогою, 27,7 % були дітьми [6]. У даному дослідженні порівняли 3-денні ризики звернення до відділення невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, госпіталізації, а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів, які були вперше інфіковані оміврон-варіантом, з ризиками у пацієнтів з дельта-варіантом вірусу. Отримані такі результати: частота відвідування

відділень невідкладної допомоги становила 4,55 проти 15,22 % (OR = 0,30; CI: 0,28–0,33), госпіталізації – 1,75 проти 3,95 % (OR = 0,44; CI: 0,38–0,52), госпіталізації у ВІТ – 0,26 проти 0,78 % (OR = 0,33; CI: 0,23–0,48), проведення штучної вентиляції легень – 0,07 проти 0,43 % (OR = 0,16; CI: 0,08–0,32). У дітей віком до п'яти років з омікрон-варіантом частота звернень у відділення невідкладної допомоги та госпіталізації до ВІТ була 3,89 та 0,96 % відповідно (OR = 0,3; CI: 0,28–0,33), що значно нижче, ніж у дітей з дельта-варіантом коронавірусу, – 21,01 та 2,65 % (OR = 0,36; CI: 0,19–0,68). Аналогічні тенденції спостерігалися у вікових групах 5–11 та 12–17 років.

Інші дослідження, які проведені в Південній Африці, Індії, Англії, Шотландії, Данії та Канаді, також показали значно нижчий ризик госпіталізації, легший ступінь тяжкості, менш тяжкі результати у дітей з омікрон-варіантом, ніж за попередніх варіантів SARS-CoV-2 [7].

Симптоми при омікрон-варіанті коронавірусу переважно виявляються у верхніх дихальних шляхах і включають нежить, біль у горлі, головний біль, стомлюваність від легкої до тяжкої, чхання, нічну пітливість, а також лихоманку [5]. Оскільки більшість дітей страждають від легкого та середнього ступеня тяжкості COVID-19, підтримуюча терапія стає в них основою лікування. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ібупрофен, є засобами, які найчастіше використовуються в дитячому віці для усунення болю та лихоманки.

У період першого спалаху COVID-19 було висловлено припущення, що НПЗП, зокрема ібупрофен, небезпечні при COVID-19, тому що вони можуть підвищувати ризик тяжкого та смертельного перебігу захворювання [8, 9].

Французька влада у квітні 2020 р. застерегла від використання ібупрофену та інших НПЗП у пацієнтів із симптомами COVID-19 [10, 11]. Дані рекомендації ґрунтувалися на непідтверджених повідомленнях про те, що тяжкі випадки COVID-19 були пов'язані із застосуванням ібупрофену [10], а також на теоретичних даних, таких як активація НПЗП ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2) — мішені SARS-CoV-2 [9, 12].

М. Sodhi та М. Etminan [13] відзначають той факт, що важливим аспектом в оцінці використання ібупрофену для лікування гострих респіраторних інфекцій є спотворюючий ефект тяжкості захворювання, також відомий як упередженість дослідників, — сильніші протизапальні препарати, як правило, призначаються при більш тяжких симптомах, а застосування препарату в цих випадках може бути помилково ідентифіковане як причина тяжкості інфекції. Таким чином, найгірший прогноз при лікуванні ібупрофеном гострих респіраторних інфекцій може не відображати причинно-наслідковий зв'язок у всіх дослідженнях, що вивчають цю можливість.

У попередні роки опубліковано декілька інших досліджень, що показують небажані явища при використанні НПЗП у пацієнтів, зокрема дітей із позаликарня-

ними гострими респіраторними інфекціями [14–16]. Однак передбачуване погіршення перебігу бактеріальних інфекцій при прийомі ібупрофену або інших НПЗП не має відношення до тяжкої форми COVID-19, що не пов'язана з бактеріальною суперінфекцією, а визначається гострим «цитокіновим штормом» та запаленням. У цій ситуації саме НПЗП можуть зменшити ризик або запобігти розвитку тяжкого перебігу COVID-19 [17–19].

У березні 2020 р. експерти ВООЗ провели систематичний огляд досліджень, у яких НПЗП використовувалися для лікування гострих респіраторних інфекцій, і дійшли висновку, що в даний час немає чітких доказів тяжких небажаних явищ при використанні НПЗП, у тому числі ібупрофену, у пацієнтів з COVID-19 [20]. У світлі отриманих даних ВООЗ відкликала попереднє попередження проти використання ібупрофену для лікування симптомів COVID-19 [21].

В огляді літератури, проведеному National Institute for Health and Care Excellence, також зазначено, що немає жодних доказів, які дозволяють припустити зв'язок використання НПЗП з підвищеним ризиком розвитку COVID-19 або підвищеним ризиком більш тяжкого захворювання [22, 23].

Ґрунтуючись на отриманих найкращих доказах, Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency), Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration) опублікували заяви, згідно з якими пацієнти можуть приймати ібупрофен або інший НПЗП при симптомах COVID-19, таких як лихоманка та головний біль, оскільки немає жодних доказів того, що у разі COVID-19 є гірші результати при використанні цих препаратів [24, 25].

Причинами рекомендацій проти використання ібупрофену для полегшення болю (особливо головного) та лихоманки під час інфекції SARS-CoV-2 були думки про те, що ібупрофен може збільшити ризик зараження інфекцією SARS-CoV-2 через активацію АПФ-2 [26], а також про ризик більшої тяжкості захворювання, включаючи підвищений ризик смерті [11, 27]. Тим часом значення експресії АПФ-2 у виникненні або тяжкості COVID-19 на сьогодні заперечується [28, 29]. Слід зазначити, що вплив ібупрофену на експресію АПФ-2 був відзначений під час одного експерименту на щурах з діабетом [26]. В іншому експериментальному дослідженні на клітинних лініях людини та тканинах мишей було доведено, що ібупрофен не впливає на експресію АПФ-2, а також проникнення або реплікацію SARS-CoV-2 [30].

Теоретичні ризики НПЗП, зокрема ібупрофену, при інфекції SARS-CoV-2 не підтверджені даними клінічних спостережень. На сьогодні не виявлено підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2 у загальній популяції або в конкретних групах населення, які застосовували НПЗП або ібупрофен. Крім того, не виявлено підвищеного ризику госпіталізації або тяжкого перебігу COVID-19, смерті пацієнтів, які приймали ібупрофен або інший НПЗП [31–37].

Між тим встановлений нижчий ризик смерті у пацієнтів із COVID-19, які отримували НПЗП, що узго-

джується із зменшенням запалення та «цитокінового шторму» при тяжкому перебігу COVID-19 та захисною роллю НПЗП при цьому [38].

У мишачій моделі інфекції SARS-CoV-2 показано, що лікування НПЗП знижує вироблення прозапальних цитокінів і порушує гуморальну імунну відповідь на SARS-CoV-2, про що свідчить зниження титрів нейтралізуючих антитіл [30]. M. Keleni [39] навів клінічний доказ того, що ібупрофен порівняно з іншими НПЗП покращував імунологічну відповідь, а також час одужання пацієнтів із COVID-19. Багато авторів також вважають, що НПЗП можуть послаблювати гіперактивну цитокінову відповідь, яка вважається ознакою тяжкого перебігу COVID-19 [18, 19, 40, 41].

Оскільки біль у горлі, головний біль, міалгія є найбільш частими більшими симптомами при захворюванні на COVID-19, адекватне лікування болю необхідне для оптимізації одужання [42]. Незважаючи на зростаючі знання про пандемію COVID-19, у літературі мало уваги приділяється ефективному знеболюванню у педіатричних пацієнтів, які страждають від вірусу SARS-CoV-2. Між тим недостатнє лікування болю є важливим фактором збільшення захворюваності та поганого прогнозу, страху та занепокоєння дитини, стресу в сім'ї [43]. З метою знеболювання у переважній більшості дітей із COVID-19 можна використовувати ібупрофен або ацетамінофен [44, 45]. Ібупрофен є препаратом першого вибору для зменшення легкого та помірного болю, тому що забезпечує краще знеболювання з меншою частотою побічних ефектів [46–48].

P. Mishra із співавт. [43] провели систематичний огляд 40 статей, присвячених управлінню болем у педіатричних пацієнтів, які страждають на COVID-19. Автори показали ефективність та безпеку використання ібупрофену у дітей із COVID-19 при таких симптомах, як біль у горлі, головний біль, міалгії.

Що стосується лікування такого симптому COVID-19, як лихоманка, то на сьогодні ібупрофен та парацетамол, згідно з останніми міжнародними настановами, є рекомендованими жарознижуючими засобами для використання в педіатрії [49, 50]. За даними огляду літератури, опублікованого в 2021 році, зроблено висновок, що немає ніяких підстав для того, щоб парацетамол був єдиним жарознижуючим засобом або навіть жарознижуючим засобом першого вибору, оскільки жоден систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, які порівнюють його з ібупрофеном, не показали кращого ефекту або профілю безпеки [51]. Автори 15 із 30 рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали парацетамол та ібупрофен, дійшли висновку, що ібупрофен перевершує за ефективністю парацетамол, у той час як інші дослідження не виявили суттєвої різниці ні в ефективності, ні в профілях безпеки препаратів [52].

Згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», при легкому та середньому ступені тяжкості захворювання у дітей показано симптоматичне лікування лихоманки та болю із застосуванням ібупрофену або парацетамолу [53].

Таким чином, на сьогодні немає переконливих доказів причинно-наслідкового зв'язку між використанням ібупрофену та тяжким перебігом COVID-19. Відповідно до рекомендацій ВООЗ та наявних клінічних даних, ібупрофен можна безпечно використовувати у дітей з COVID-19 для досягнення знеболювального та жарознижуючого ефекту. Тим не менше необхідні подальші дослідження, щоб краще визначити вплив НПЗП на перебіг COVID-19.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

- Grabowski F, Kocha czyk M, Lipniacki T. The Spread of SARS-CoV-2 Variant Omicron with a Doubling Time of 2.0-3.3 Days Can Be Explained by Immune Evasion. *Viruses*. 2022 Jan 30;14(2):294. doi: 10.3390/v14020294.
- Ferguson N, Ghani A, Cori A, et al. Report 49: Growth, population distribution and immune escape of the Omicron in England. Imperial College London. 2021. doi: 10.25561/93038.
- Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- World Health Organization. Update on omicron. 2021 Nov 28. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.
- Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 31;70(5152):1782-1784. doi: 10.15585/mmwr.mm705152e3.
- Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Jan 2:2021.12.30.21268495. doi: 10.1101/2021.12.30.21268495.
- Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr*. 2022 May;89(5):490-496. doi: 10.1007/s12098-022-04077-4.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Bra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020 Jul-Aug;75(4):355-362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003.
- Moore N, Carleton B, Blin P, Bosco-Levy P, Droz C. Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf*. 2020 Jul;43(7):611-614. doi: 10.1007/s40264-020-00953-0.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280. e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.



13. Sodhi M, Etmnan M. Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded? *Chest*. 2020 Jul;158(1):55-56. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.040.
14. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):253-261. doi: 10.1111/crj.12524.
15. Messika J, Szczyrf B, Bertrand F, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):733-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.021.
16. Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med*. 2017 Feb;123:28-33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.12.005.
17. Chen JS, Alfajaro MM, Chow RD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARS-CoV-2 infection. *J Virol*. 2021 Jan 13;95(7):e00014-21. doi: 10.1128/JVI.00014-21.
18. Kelleni MT. ACEIs, ARBs, ibuprofen originally linked to COVID-19: the other side of the mirror. *Inflammopharmacology*. 2020 Dec;28(6):1477-1480. doi: 10.1007/s10787-020-00755-x.
19. Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110982. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110982.
20. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. 2020 19 Apr. Available from: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
21. World Health Organization. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. 2020. Available from: <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
22. National Institute for Health and Care Excellence. 2020. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/es23/chapter/Key-messages>.
23. Torjesen I. Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ*. 2020 Apr 17;369:m1555. doi: 10.1136/bmj.m1555.
24. EMA gives advice on the use of non-steroidal antiinflammatories for COVID-19. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA Advises Patients on Use of NSAIDs for COVID-19. United States of America: FDA; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.
26. Qiao W, Wang C, Chen B, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97-106. doi: 10.1159/000375362.
27. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Bra AP. COVID-19 and NSAIDs: Primum non nocere. *Therapie*. 2020 Sep-Oct;75(5):514-515. doi: 10.1016/j.therap.2020.07.008.
28. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1801-1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
29. Trifir G, Crisafulli S, And G, Racagni G, Drago F; Italian Society of Pharmacology. Should Patients Receiving ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers be Switched to Other Antihypertensive Drugs to Prevent or Improve Prognosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf*. 2020 Jun;43(6):507-509. doi: 10.1007/s40264-020-00935-2.
30. Chen JS, Alfajaro MM, Wei J, Chow RD, Filler RB, Eisenbarth SC, Wilen CB. Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 25:2020.09.24.312769. doi: 10.1101/2020.09.24.312769.
31. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, Blin P, Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2021 Sep;44(9):929-938. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5.
32. Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, Shamas N, Alswaidan L, Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):253-268. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w.
33. Rinott E, Kozler E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep;26(9):1259.e5-1259.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003.
34. Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):731-739. doi: 10.1002/art.41593.
35. Prada L, D Santos C, Bai o RA, Costa J, Ferreira JJ, Caldeira D. Risk of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity Associated With Exposure to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021 Dec;61(12):1521-1533. doi: 10.1002/jcph.1949.
36. Martins-Filho PR, do Nascimento-Jnior EM, Santos VS. No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2020 Oct;74(10):e13576. doi: 10.1111/ijcp.13576.
37. Varrassi G. Warning Against the Use of Anti-Inflammatory Medicines to Cure COVID-19: Building Castles in the Air. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1705-1707. doi: 10.1007/s12325-020-01321-1.
38. Capuano A, Scavone C, Racagni G, Scaglione F; Italian Society of Pharmacology. NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104849. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104849.
39. Kelleni MT. NSAIDs/Nitazoxanide/Azithromycin Immunomodulatory Protocol Used in Adult, Geriatric, Pediatric, Pregnant, and Immunocompromised COVID-19 Patients: A Real-World Experience. *Canadian Journal of Medicine*. 2021;3(3):121-143. doi: 10.33844/cjm.2021.60511.
40. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
41. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
42. Herzberg DL, Sukumaran HP, Viscusi E. NSAIDs for analgesia in the era of COVID-19. *Reg Anesth Pain Med*. 2020 Sep;45(9):677-678. doi: 10.1136/rapm-2020-101584.
43. Mishra P, Tomar A, Kumar A, Nath A, Sharma SK, Singh GK. Pain management in COVID-19 pediatric patients-An evidence-based review. *Saudi J Anaesth*. 2021 Jan-Mar;15(1):33-39. doi: 10.4103/sja.SJA\_635\_20.
44. Esposito S, Abate L, Laudisio SR, et al. COVID-19 in Children: Update on Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Dec;42(6):737-746. doi: 10.1055/s-0041-1741371.

45. Vosu J, Britton P, Howard-Jones A, et al. Is the risk of ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory drugs increased in COVID-19? *J Paediatr Child Health*. 2020 Oct;56(10):1645-1646. doi: 10.1111/jpc.15159.
46. 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.
47. Jin J., Wang X., Wang J., Wan Z. Efficacy and safety of ibuprofen in children with musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 2. 100(26). e26516. doi: 10.1097/MD.00000000000026516.
48. Parri N., Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Dec 3. 15(12). e0243314. doi: 10.1371/journal.pone.0243314.
49. NICE Guideline Updates Team (UK). Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
50. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al; Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:177-183.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043.
51. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815.
52. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017 Aug;77(12):1295-1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z.
53. MOH of Ukraine. Protocol "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)" of February 22, 2022 № 358. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>.

Отримано/Received 11.01.2022

Рецензовано/Revised 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2022 ■

**Information about author**

Tamara Borysova, Professor, Head of the department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: [toma.inform@gmail.com](mailto:toma.inform@gmail.com); phone +380504225709; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

T.P. Borysova

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Safe use of ibuprofen in COVID-19 in children**

**Absrtact.** The literature review presents current data on the use of ibuprofen in COVID-19. Features of omicron-variant of the disease are presented, which, unlike previous outbreaks, has a very high level of transmission, shorter average incubation period, increased incidence among children. Because most children have mild to moderate COVID-19, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen, are the most commonly used drugs in childhood to relieve pain and fever. During the first outbreak of COVID-19, NSAID and ibuprofen have been suggested to be dangerous for use in COVID-19 because they may increase the risk of severe and fatal COVID-19 disease. Experimental and clinical data on the safe use of ibuprofen in COVID-19 are presented. To date, there is no increased risk of COVID-19

infection with ibuprofen. In addition, there was no increased risk of hospitalization or severe COVID-19, death of patients taking ibuprofen. A lower risk of death has been found in patients with COVID-19 who received NSAIDs, consistent with a reduction in inflammation and a cytokine storm in severe COVID-19 and a protective role for NSAIDs. According to the Protocol "Provision of medical care for the treatment of coronary heart disease (COVID-19)" in mild to moderate disease in children, symptomatic treatment of fever and pain with ibuprofen is indicated. Thus, according to WHO guidelines and available clinical data, ibuprofen can be safely used for analgesic and antipyretic effects in children with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; children; ibuprofen; review