



6/1/2021

נייר עמדה
שימוש באיבופרופן (Ibuprofen) בילדים עם חשד ל COVID-19
או COVID-19 מאומת

חברי הוועדה (לפי סדר א'-ב'):

בילבסקי-ירדן חבצלת
ברק שמעון
ברקוביץ מתי
יונגסטר אילן
קומרגודסקי רינת – רכזת הוועדה

רקע:

איבופרופן היא תרופה נפוצה מאוד המשתייכת למשפחה של נוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAID's). היא משמשת לטיפול בדלקות, בכאב קל-בינוני, ובחום גבוה. בין היתר ניתן לטפל באמצעותה בכאב ובחום גבוה בילדים קטנים.

איבופרופן משווקת בכמה תכשירים - חלקם במרשם וחלקם ללא מרשם. ניתן לתת אותה לתינוקות מגיל 3 חודשים (במרשם רופא). מגיל 6 חודשים אין צורך במרשם [1].

עם התפשטות COVID-19 בעולם במרץ 2020, בצרפת דווחו 4 מקרים של החמרת תסמיני COVID-19 במטופלים צעירים שנטלו איבופרופן. בעקבות הדיווח, משרד הבריאות בצרפת פרסם המלצה (14 למרץ 2020) לפיה יש להימנע משימוש באיבופרופן או תכשירים הדומים לו בחולי COVID-19 ולהעדיף על פניו שימוש בפראצטמול לטיפול בהורדת חום [2].

מנגנוני הפגיעה המשוערים:

- 1) עיכוב שחרור פרוסטגלנדינים על-ידי תרופות ממשפחת NSAID's המוביל להורדת חום בצורה פוטנטית (בהשוואה לפארצטמול), עלול לעכב את תהליך הריפוי הטבעי של המחלה והתמודדת הגוף כנגד הנגיף [3].
- 2) במחקרים בבעלי חיים, נראה כי איבופרופן מעלה את ביטוי של הרצפטור ל ACE2

הנמצא מעורב בפתוגנזה של COVID-19 [4].
בעקבות השכיחות ההולכה ועולה של מקרי הדבקה ב COVID-19 גם בקרב ילדים, עולה שאלת בטיחות השימוש באיבופרופן באוכלוסייה זו. להלן סקירת הספרות שנעשתה בתחום והמלצות עדכניות בנושא.

סקירת ספרות :

1. במרץ 2020, התקבל מאמר למערכת (editorial) של העיתון BMJ לפיו נטען כי NSAID's נמצאו קשורים לעליה בסיבוכים נשימתיים והארכת משך המחלה בחולים עם זיהומים בדרכי הנשימה [5]. המאמר מצוטט מחקר RCT שכלל 889 מטופלים עם זיהומים בדרכי הנשימה בו הושוותה בטיחות השימוש של פראצטמול מול איבופרופן ושילוב של השניים. תוצאות המחקר הראו שכיחות גבוהה יותר של סיבוכים בקבוצת האיבופרופן בהשוואה לקבוצת הפראצטמול (20% לעומת 12% בהתאמה). הסיבוכים כללו בין השאר סינוזיטיס, מנינגיטיס, פנאומוניה ודלקת באוזן התיכונה [6]. מחקר מקרה-בקה שבחן שימוש ארוך טווח ואקוטי של NSAID's הדגים תוצאות דומות [7].
במאמר מערכת הומלץ לא להשתמש ב NSAID's כקו טיפול ראשון לתסמיני COVID-19. אף על פי שנכון להיום, אין מספיק מידע התומך בתוצאות דומות אלו בחולי COVID-19.
2. מחקר עוקבה רטרוספקטיבי שנערך בבית החולים "שמיר" וכלל 403 חולי COVID-19 מבוגרים מאומתים, השווה את בטיחות השימוש באיבופרופן לעומת פראצטמול או טיפולים אחרים. תוצאות המחקר לא הראו שונות סטטיסטית באחוז שיעורי התמותה בין קבוצת הטיפול ואף נראתה עליה בסיכון לצורך בתמיכה נשימתית בקבוצת המטופלים בפראצטמול [8].
3. במחקר עוקבה פרוספקטיבי שנערך בערב הסעודית וכלל 503 חולי COVID-19 מבוגרים לא נצפתה עליה בסיכון לתמותה בשימוש אקוטי/כרוני באיבופרופן או NSAID's אחרים בהשוואה לביקורת. בנוסף, לא נראה הבדל במשך האשפוז או בזמן הנדרש לשיפור סימפטומטי בין קבוצות המחקר [9].
4. במחקר שבחן את יעילות indomethacin, המשתייך לקבוצת ה NSAID's הלא סלקטיבים, indomethacin נמצא בעל פעילות אנטי-ויראלית במחקר *in-vitro* בקופים המודבקים בנגיף ה SARS CoV-1 הסובלים מסינדרום רספירטורי אקוטי. היעילות הוכחה גם במודל *in-vivo* בכלבים המודבקים ב CCoV (canine coronavirus), ככול הנראה בתיווך העיכוב בסינטזת ה RNA הויראלי. מנגנונים נוספים המשוערים בהפחת התהליך הדלקתי כוללים עיכוב סינטזת פרוסטוגלנדינים, ירידה בסינטזת מתווכי דלקת כמו: TNF ו-IL-6 וירידה בשחרור רדיקלים חופשיים המובילים לנזק תאי. יתכן וניתן להשתמש ב Indomethacin לבדו או בשילוב עם טיפול אנטי-ויראלי נוסף כחלק מהטיפול גם במחלת ה COVID-19, בכל מקרה יש לבצע מחקרים נוספים לבדיקת

5. סקירת ספרות נוספת שבחנה את ההשפעות הפרמקולוגית הפוטנציאלית ובטיחות השימוש באיבופרופן בחולי COVID-19 מצאה את התוצאות הבאות: (1) לא הוכחה אינטראקציה ישירה בין איבופרופן לנגיף ה SARS-CoV-2 ובפרט לחלבוני ה spike החיוניים לחדירת הנגיף לתא המאחסן (2) לא נמצאה עדות כי לאיבופרופן השפעה על יסות קולטני ACE2 המתווכים בפתוגנזה של COVID-19 במחקרים בבני אדם, (3) מחקרי In-vitro הראו כי איבופרופן אף עשוי לסייע בביקוע ACE2 מהמברנה התאית ובכך לסייע במניעת חדירות הנגיף לתא. יחד עם זאת, טרם נראתה משמעות קלינית לכך. (4) מחקרים נוספים שנעשו *in-vitro* הוכיחו כי עיכוב פקטור השעתוק NF-kB על ידי איבופרופן עשוי להפחית מהתגובה הדלקתית ושחרור הציטוקינים בחולי COVID-19 [12].

6. מחקר עוקבה ממאגר האוכלוסין בדנמרק שכלל 9,236 חולים עם PCR חיובי ל SARS-CoV-2 השווה בין קבוצה שטופלה בNSAID's לקבוצת ביקורת. בשתי הקבוצות נמצאה שכיחות דומה באשפוזים, פניות למחלקת טיפול נמרץ, צורך בהנשמה מכאנית, RRT (Renal Replacement Therapy) ותמותה [13].

המלצות איגודים:

1. בתאריך 19 למרץ 2020, ארגון הבריאות העולמי (WHO) חזר בו מפרסום האזהרה לפיה יש להימנע מהשימוש בתכשירי NSAID's בכלל ו-איבופרופן בפרט בחולי COVID-19 [14].
2. לפי הנחיות **משרד הבריאות האוסטרלי**, אין עדות מדעית התומכת בקשר ישיר בין השימוש באיבופרופן והחמרת COVID-19. בדומה לכל התרופות, גם טיפול בNSAID's עלול להיות כרוך בהופעה של תופעות לוואי. הסיכון לכך עולה בעת שימוש לא נכון בתרופה, שלא לפי המלצות הרופא ו/או היצרן. בכל מקרה, יש להגביל את משך השימוש בתרופות ממשפחה זו אלא אם נאמר אחרת על ידי הרופא. יש לנהוג בהתאם להנחיות הטיפול העדכניות בכל מקרה של טיפול בחולי COVID-19 [15].
3. **ארגון ה-FDA**: לא נמצאה עדות מדעית התומכת בדיווחים לפיהם שימוש בNSAID's כמו איבופרופן במטופלי COVID-19 עלול להוביל להחמרת המחלה [16].
4. לפי **הסוכנות האירופאית לתרופות (EMA)**, אין מספיק מידע מדעי התומך בקשר בין איבופרופן והחמרת תסמיני COVID-19. בהתאם לקווי הטיפול האירופאים

- האחרונים בנושא, ניתן להמשיך טיפול קיים ב-NSAID במינון הנמוך ביותר לפרק הזמן הקצר ביותר בהתאם להתוויה. נכון לרגע זה, אין תימוכין מספקים להפסקת הטיפול באיבופרופן במטופלים בהם הטיפול כבר הוחל כמו במקרה של טיפול במצבים כרוניים. בכל מקרה, לפני כל תחילת טיפול בחום או כאב בחולי COVID-19, יש לשקול היטב את החלופות הטיפוליות הקיימות, בין השאר טיפול בפראצטמול NSAID's [17].
5. **NICE והרשות המייעצת ל MHRA:** לא נמצאו מחקרים המוכיחים קשר בין השימוש האקוטי ב NSAID's והחמרת COVID-19 בחולים מאומתים או במטופלים עם סיכון גבוה ל COVID-19 [18].
6. המלצות דומות פורסמו גם על ידי **שירות הבריאות הלאומי האנגלי (NHS England)** עם התייחסות לשימוש באיבופרופן גם באוכלוסיית הילדים לפיה: אין עדות מספקת כי שימוש אקוטי ב-NSAID מעלה את הסיכון להתפתחות COVID-19 או החמרת תסמיני המחלה. בעת טיפול בחום ו/או כאב במטופלים (מבוגרים וילדים) עם חשד ל COVID-19 או COVID-19 מאומת. בחירת הטיפול תתבצע בהתאם לתועלת המרבית המופקת מהטיפול בהשוואה לסיכון הפוטנציאלי בהתאם למידע הידוע על כל תרופה. בעת שימוש ב-NSAID, יש להשתמש במינון הנמוך ביותר לפרק הזמן הקצר ביותר הנדרש עד להקלת הסימפטומים. נכון להיום, אין עדות תומכת בהפסקת השימוש באיבופרופן – בפרט במטופלים הנוטלים תרופות ממשפחה זו לטיפול במחלות כרוניות [19].
7. ארגון **הפדיאטריה הקנדי**, בהתאם למידע הקיים והפרקטיקה, סיכם כי נמצאה עדות התומכת הן בשימוש באצטמינופן והן עם איבופרופן בטיפול בתסמיני מחלת ה- COVID-19 [20].
8. לפי **Journal of Pediatrics and Child Health**: יש לטפל בילדים עם חשד ל COVID-19 או COVID-19 מאומת בהתאם לקווים המנחים הכלליים, הכוללים ביו היתר שימוש ב-NSAID במידת הצורך. כמו כן, ניתן להמשיך בטיפול ב NSAID's **בילדים** במידה וכבר הוחל. בכל מקרה יש לשקול סיכון מול תועלת בהתאם למשתנים אישיים, תרופות נוספות והאינדיקציה הטיפולית [21].
9. **הגוף הממלכתי הבריטי לרפואת ילדים (RCPCH)**: ניתן לטפל בילדים באצטמינופן או באיבופרופן להקלת תסמיני COVID-19 (כמו: חום, כאבי ראש) עד להקלת הסימפטומים. בכל מקרה, יש לשקול שימוש בתכשירים אלו במצבים רפואיים על בסיס רפואי אישי בהתאם להמלצת הרופא המטפל [22].

מסקנה:

נכון להיום, לא הוכח קשר מדעי בין השימוש באיבופרופן או NSAID's אחרים להחמרת תסמיני COVID-19 בחולים מאומתים או בסיכון גבוה לכך בקרב ילדים. ניתן להשתמש באיבופרופן במקרים בהם השימוש כבר הוחל בבטחה ובהתאם להמלצות הרופא ויצרן התרופה.

מקורות מידע

- [1] “שירותי בריאות כללית |מדריך התרופות -איבופן”
<https://www.clalit.co.il/he/medical/pharmacy/Pages/medicines.aspx?idd=4903>
(accessed Dec. 11, 2020).
- [2] M. Day, “Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists,” *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 368, p. m1086, Mar. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1086.
- [3] B. D. Jamerson and T. H. Haryadi, “The use of ibuprofen to treat fever in COVID-19: A possible indirect association with worse outcome?” *Medical Hypotheses*, vol. 144, p. 109880, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.109880.
- [4] M. Sodhi and M. Etminan, “Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19: Causal or Confounded?” *Chest*, vol. 158, no. 1. Elsevier Inc, pp. 55–56, Jul. 01, 2020, doi: 10.1016/j.chest.2020.03.040.
- [5] P. Little, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19,” *The BMJ*, vol. 368. BMJ Publishing Group, Mar. 27, 2020, doi: 10.1136/bmj.m1185.
- [6] P. Little *et al.*, “Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial,” *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 347, p. f6041, Oct. 2013, doi: 10.1136/bmj.f6041.
- [7] D. Basille *et al.*, “Nonsteroidal antiinflammatory drug use and clinical outcomes of community-acquired pneumonia,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 198, no. 1. American Thoracic Society, pp. 128–131, Jul. 01, 2018, doi: 10.1164/rccm.201802-0229LE.
- [8] E. Rinott, E. Kozler, Y. Shapira, A. Bar-Haim, and I. Youngster, “Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 26, no. 9, pp. 1259.e5-1259.e7, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.003.

- [9] L. C. Abu Esba, R. A. Alqahtani, A. Thomas, N. Shamas, L. Alswaidan, and G. Mardawi, "Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study," *Infectious Diseases and Therapy*, p. 1, Nov. 2020, doi: 10.1007/s40121-020-00363-w.
- [10] V. Martella and N. Decaro, "Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus." Accessed: Dec. 22, 2020. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/6503810> .
- [11] M. A. Marinella, "Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 74, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.1111/ijcp.13535.
- [12] L. Smart *et al.*, "A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality," *Inflammopharmacology*, vol. 28, no. 5. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, pp. 1141–1152, Oct. 01, 2020, doi: 10.1007/s10787-020-00745-z.
- [13] L. C. Lund *et al.*, "Adverse Outcomes and Mortality in Users of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs tested positive for SARS-CoV-2: A Danish Nationwide Cohort Study," *PLOS Medicine*, p. 2020.06.08.20115683, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.06.08.20115683.
- [14] "Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms." <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (accessed Dec. 11, 2020).
- [15] "No evidence to support claims ibuprofen worsens COVID-19 symptoms | Therapeutic Goods Administration (TGA)." <https://www.tga.gov.au/alert/no-evidence-support-claims-ibuprofen-worsens-covid-19-symptoms> (accessed Dec. 11, 2020).
- [16] "FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19 | FDA." <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19> (accessed Dec. 11, 2020).
- [17] "EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 | European Medicines Agency."

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (accessed Dec. 11, 2020).

- [18] “Key messages | COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 | Advice | NICE,” Accessed: Dec. 11, 2020. [Online].
- [19] “NHS guidance on NSAIDs in COVID-19 | NHS guideline | Guidelines.” <https://www.guidelines.co.uk/infection/nhs-guidance-on-nsaids-in-covid-19/455488.article> (accessed Dec. 11, 2020).
- [20] “Current epidemiology and guidance for COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in children: March 2020 | Canadian Paediatric Society.” <https://www.cps.ca/documents/position/current-epidemiology-and-guidance-for-covid-19-march-2020> (accessed Dec. 11, 2020).
- [21] J. Vosu *et al.*, “Is the risk of ibuprofen or other non-steroidal anti-inflammatory drugs increased in COVID-19?” *Journal of Paediatrics and Child Health*, vol. 56, no. 10, pp. 1645–1646, Oct. 2020, doi: 10.1111/jpc.15159.
- [22] “Anti-inflammatory medicines and COVID-19 - advice for parents and carers | RCPCH.” <https://www.rcpch.ac.uk/resources/anti-inflammatory-medicines-covid-19-advice-parents-carers> (accessed Dec. 11, 2020).