

Возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19. Резолюция Экспертного совета Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

Драпкина О. М.¹, Авдеев С. Н.², Горелов А. В.³, Чуланов В. П.⁴, Алексеева Л. И.⁵, Данилов А. Б.², Табеева Г. Р.², Пчелинцев М. В.⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)». Москва; ³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Москва; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Москва; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой». Москва; ⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Распространение и последствия пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) в настоящее время представляют одну из наиболее острых проблем системы здравоохранения в мире. Несмотря на то, что накапливается опыт лечения и наблюдения за пациентами с COVID-19, отдельные аспекты подходов к его управлению до сих пор составляют клиническую дилемму. Среди них, в частности, в течение определенного времени было использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в период пандемии как в качестве симптоматического лечения инфекции, так и у пациентов с сопутствующими заболеваниями, требующими назначения этого класса препаратов. Серия исследований позволила установить отсутствие данных, свидетельствующих о риске инфицирования и развития осложнений при использовании НПВП при COVID-19. Одновременно с этим практикующему врачу стоит принимать во внимание возможность развития класс-специфических осложнений, связанных с применением НПВП, которые остаются также актуальными в период пандемии COVID-19. Данная резолюция концентрирует внима-

ние специалистов на эволюции представлений об использовании и безопасности НПВП при COVID-19, а также подчеркивает особую актуальность их применения для ряда клинических ситуаций.

Ключевые слова: COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, симптоматическое лечение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/01-2022

Принята к публикации 21/01-2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Горелов А. В., Чуланов В. П., Алексеева Л. И., Данилов А. Б., Табеева Г. Р., Пчелинцев М. В. Возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19. Резолюция Экспертного совета Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):3187. doi:10.15829/1728-8800-2022-3187

Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs during the COVID-19 pandemic. Resolution of the Expert Council of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

Drapkina O. M.¹, Avdeev S. N.², Gorelov A. V.³, Chulanov V. P.⁴, Alekseeva L. I.⁵, Danilov A. B.², Tabeeva G. R.², Pchelintsev M. V.⁶

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ³Central Research Institute of Epidemiology. Moscow; ⁴National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Moscow; ⁵V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Moscow; ⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Saint-Petersburg, Russia

The spread and consequences of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic are currently one of the most pressing public health challenges in the world. Despite the fact that experience accumulates in the treatment and monitoring of COVID-19 patients, certain aspects are still a clinical dilemma. In particular, this regarded the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during the pandemic, both as

a symptomatic treatment of infection, and in patients with comorbidities requiring NSAID. A series of studies did not establish evidence of the risk of infection and complications from NSAID therapy in COVID-19. At the same time, the practitioner should take into account the risk of specific NSAID-associated complications, which also remain relevant during the COVID-19 pandemic. This resolution focuses on the evolution of ideas

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Драпкина О. М.* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Авдеев С. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии, ORCID: 0000-0002-5999-2150, Горелов А. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9257-0171, Чуланов В. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе и инновационному развитию, ORCID: 0000-0001-6303-9293, Алексеева Л. И. — д.м.н., профессор, зав. отдела метаболических заболеваний костей и суставов, ORCID: 0000-0001-7017-0898, Данилов А. Б. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, ORCID: 0000-0001-8904-2538, Табеева Г. Р. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ORCID: 0000-0002-3833-532X, Пчелинцев М. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-2582-3957].

about NSAID use and safety in COVID-19, and also emphasizes the particular relevance of their use for a number of clinical situations.

Keywords: COVID-19, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, symptomatic treatment.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M.* ORCID: 0000-0002-4453-8430, Avdeev S. N. ORCID: 0000-0002-5999-2150, Gorelov A. V. ORCID: 0000-0001-9257-0171, Chulanov V. P. ORCID: 0000-0001-6303-9293, Alekseeva L. I. ORCID: 0000-0001-7017-0898, Danilov A. B. ORCID: 0000-0001-8904-2538, Tabeeva G. R. ORCID: 0000-0002-3833-532X, Pchelintsev M. V. ORCID: 0000-0002-2582-3957.

*Corresponding author:
r.n.shepel@mail.ru

Received: 19/01-2022
Accepted: 21/01-2022

For citation: Drapkina O. M., Avdeev S. N., Gorelov A. V., Chulanov V. P., Alekseeva L. I., Danilov A. B., Tabeeva G. R., Pchelintsev M. V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs during the COVID-19 pandemic. Resolution of the Expert Council of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):3187. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3187

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОР — отношение рисков, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома).

С 2020г в центре внимания мирового сообщества находится пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), и ее последствия для здравоохранения и экономики. Появление COVID-19 явилось серьезным вызовом для клиницистов, ученых и организаторов здравоохранения, поставив перед ними не только задачу своевременного выявления инфицированных лиц, но и необходимости оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией, характеризующейся комплексным патогенезом и непредсказуемым течением. До сих пор подходы к управлению COVID-19 остаются предметом дискуссий и причиной интенсивного изучения средств профилактики, лечения и контроля течения данной инфекции.

1 октября 2021г по инициативе Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялся Экспертный совет, посвященный возможностям применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в период пандемии COVID-19. В нем приняли участие клиницисты, имеющие богатый опыт ведения пациентов терапевтического профиля с коморбидной патологией, а также внесшие большой вклад в борьбу с COVID-19 в области изучения течения заболевания и организации оказания помощи пациентам.

В качестве специалистов Экспертного совета выступили:

— директор ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор Драпкина Оксана Михайловна;

— заведующий кафедрой пульмонологии Сеченовского университета, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор Авдеев Сергей Николаевич;

— заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

член-корреспондент РАН, профессор Горелов Александр Васильевич;

— заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ “НМИЦ ФПИ” Минздрава России, профессор Чуланов Владимир Петрович;

— заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ “НИИР им. В. А. Насоновой”, профессор Алексева Людмила Ивановна;

— профессор кафедры нервных болезней Сеченовского университета Данилов Андрей Борисович;

— профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Сеченовского университета Табеева Гюзель Рафкатовна;

— доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова Пчелинцев Михаил Владимирович.

Одними из ранних симптомов COVID-19 являются лихорадка и интоксикация — головная боль, общая слабость, миалгии, артралгии. Наблюдение за больными после перенесенной COVID-19 позволило установить, что ряд этих проявлений может длительное время персистировать и после выздоровления, подтвержденного лабораторно, влияя на качество жизни пациентов и требуя применения симптоматических противовоспалительных препаратов. Помимо этого, стоит принять во внимание, что большинство пациентов с COVID-19 имеют легкую форму течения заболевания, что позволяет ограничиться амбулаторным лечением, а значит использовать преимущественно симптоматические безрецептурные препараты. Таким образом, применение симптоматических средств для контроля проявлений инфекции, а также при ряде сопутствующих заболеваний — частое явление в клинической практике. Основную роль в управлении

данными симптомами и улучшении их переносимости играют НПВП и ненаркотические анальгетики-антипиретики (парацетамол). В начале пандемии значимое положение НПВП как препаратов симптоматического лечения COVID-19 подтверждалось включением данного класса в версии 1 (29.01.2020) Временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)” [1].

Однако вскоре после этого безопасность применения НПВП, в частности ибупрофена, у пациентов с COVID-19 подверглась сомнению. Данное событие инициировалось письмом нескольких ученых, которое было опубликовано 11 марта 2020г в журнале *The Lancet. Respiratory medicine* под заголовком “Подвержены ли пациенты с артериальной гипертонией и сахарным диабетом повышенному риску заражения COVID-19?” [2]. Его авторы предложили гипотезу, что поскольку коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) связывается со своими клетками-мишенями через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2), который экспрессируется эпителиальными клетками легких, кишечника, почек и кровеносных сосудов. Повышенная экспрессия АПФ-2 может способствовать увеличению риска заражения и развитию тяжелого течения и фатальных осложнений COVID-19. Известно, что экспрессия АПФ-2 увеличивается на фоне приема ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертонией и другими патологиями, требующими подобной терапии. Кроме того, активность рецептора АПФ-2 может быть увеличена тиазолидиндионами и ибупрофеном. Примечательно, что упоминание ибупрофена в данном контексте было связано с одной фундаментальной работой на животных, изучившей модель фиброза миокарда при сахарном диабете, и показавшей, что ибупрофен может проявлять защитные свойства в отношении развития фиброза миокарда путем увеличения активности АПФ-2 [3]. Подобный повод для включения ибупрофена в круг препаратов, способствующих увеличению экспрессии рецептора АПФ-2 и потенциально негативно сказывающихся на риске заражения, и плохого прогноза при COVID-19, лишней раз подчеркивает, что до принятия решений и публичных заявлений важно, чтобы теоретическая предпосылка была проверена на практике, а именно в условиях клинических испытаний.

Таким образом, отмеченное выше заявление ученых, затронувшее НПВП, способствовало развитию активной дискуссии в международном профессиональном сообществе, а также стало причиной ряда исследований, которые ставили своей

целью изучить безопасность применения НПВП, а именно их влияние на частоту заражения, течение и прогноз, в т.ч. в сравнении с парацетамолом у пациентов с COVID-19.

Работа Wong AY, et al. [4] была посвящена изучению влияния НПВП на исходы пациентов с COVID-19. По ее итогам был сделан вывод о снижении риска смерти, связанной с COVID-19, у пациентов, принимавших НПВП, по сравнению с не принимавшими НПВП — отношение рисков (ОР) 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,64–0,94. Это позволило авторам заключить, что негативные эффекты применения НПВП при лечении COVID-19 не обнаружены.

Другие авторы [5] ставили перед собой цель оценить, связано ли использование ибупрофена при COVID-19 с более тяжелым течением заболевания по сравнению с приемом парацетамола или отсутствием приема жаропонижающих средств. В этом ретроспективном когортном исследовании (n=403, средний возраст участников — 45 лет) учитывали факт использования ибупрофена за неделю до постановки диагноза COVID-19 и на протяжении всего COVID-19. Результаты продемонстрировали, что 44% пациентов имели жалобы на лихорадку, из них 32% облегчали симптомы с помощью парацетамола и 22% с помощью ибупрофена. По итогам в группе ибупрофена летальный исход был зафиксирован в 3,4% случаев, в группе без ибупрофена данный показатель составил 2,8% пациентов (p=0,95). 10,3% пациентов из группы ибупрофена нуждались в респираторной поддержке по сравнению с 11% из группы, не использующей ибупрофен (различия между группами были недостоверны). На основании этих данных исследователи заключили, что прием ибупрофена в когорте пациентов с COVID-19 не был связан с худшими клиническими исходами по сравнению с парацетамолом или отсутствием использования жаропонижающих средств.

Другое многоцентровое обсервационное исследование [6] взрослых пациентов с COVID-19 в Великобритании изучило связь между рутинным использованием НПВП (ибупрофен, напроксен, диклофенак, целекоксиб) и исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19. Среди 1222 пациентов, соответствующих критериям включения, 54 (4,4%) имели историю регулярного приема НПВП до госпитализации. Внутрибольничная летальность оказалась сопоставима у пациентов, принимавших и не принимавших НПВП — 25,9% и 29,5%, соответственно (p>0,05). Это послужило поводом к выводу о том, что рутинное использование НПВП не связано с более высокой смертностью от COVID-19 у госпитализированных пациентов, в связи с чем пациентам можно рекомендовать продолжение приема этих препаратов.

Неоднозначность сложившейся ситуации вокруг НПВП подчеркивается также наличием публикаций, в которых представлены любопытные данные, поднимающие вопрос о возможных терапевтических эффектах ибупрофена при COVID-19. Согласно наблюдениям, после проникновения в организм хозяина вирус SARS-CoV-2 способен снижать уровень АПФ-2 на поверхности инфицированных клеток и тем самым изменять соотношение АПФ/АПФ-2 в пользу преобладания провоспалительного АПФ, что приводит к повышению уровня ангиотензина II и уменьшению уровня ангиотензина 1-7, снижая его защитные и противовоспалительные эффекты. Итогом этого пути становится повышение выработки фактора транскрипции NF-κB, который активирует производство других воспалительных медиаторов. При этом ибупрофен продемонстрировал способность ингибировать NF-κB, а также других медиаторов воспаления, например, таких как интерлейкин-6 [7]. Предполагается, что иммунная дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связанное с этим преобладание провоспалительных медиаторов могут играть центральную роль в патогенезе COVID-19, развитии “цитокинового шторма” и индукции острого повреждения легочной ткани. Снижение экспрессии АПФ-2 в организме может объяснить более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, для которых важны протективные функции АПФ-2. Более высокая экспрессия АПФ-2 с последующим использованием антагонистов к рецепторам ангиотензина может привести к продукции сосудорасширяющего ангиотензина 1-7 и защитить клетки от острого повреждения. Следовательно, есть предпосылки того, что ибупрофен может оказывать положительное влияние на SARS-CoV-2, если используется вместе с антагонистами к рецепторам ангиотензина [8].

Обсуждая аспекты применения НПВП при COVID-19, эксперты совета отметили однозначность позиции ключевых экспертных организаций в сфере здравоохранения на применение НПВП в эпоху пандемии COVID-19. Согласно заявлению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “в настоящее время нет свидетельств появления тяжелых нежелательных явлений, обращения за скорой медицинской помощью, влияния на выживаемость и качество жизни у пациентов с COVID-19 в результате применения НПВП” [9]. Солидарны с ВОЗ Министерство здравоохранения Российской Федерации [10] и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), которые заявляют, что “в настоящее время FDA не располагает научными доказательствами, связывающими применение НПВП, таких как

ибупрофен, с ухудшением симптомов COVID-19. Агентство продолжает расследование этого вопроса и сообщит публично, когда будет доступна дополнительная информация” [11]. Эксперты выразили озабоченность ситуацией вокруг понимания клиницистами безопасности применения НПВП для симптоматического лечения COVID-19 и сопутствующих заболеваний в период пандемии в связи с тем, что это лишает пациентов с показаниями к приему НПВП возможности контроля симптомов заболеваний, поскольку парацетамол обладает рядом побочных эффектов. Кроме того, ограничением при использовании парацетамола является его преимущественно анальгетическое и жаропонижающее действие, но не противовоспалительное, которое, напротив, относится к арсеналу свойств НПВП. Вышеперечисленное стало поводом, чтобы изменить положение парацетамола в иерархии приоритетной симптоматической терапии в ревматологии. Более того, по мере роста объема данных о распространенности, течении и патогенезе постковидного синдрома, появляется все больше подтверждений, что противовоспалительные свойства НПВП могут играть одну из ведущих ролей в его контроле.

По итогам дискуссии эксперты пришли к следующим выводам:

1. Актуальность повышения уровня АПФ-2, как фактора, увеличивающего риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и тяжесть течения COVID-19, остается дискуссионной.

2. Научные данные, убедительно доказывающие факт повышенного риска заражения вирусом SARS-CoV-2 у пациентов, принимающих НПВП, к настоящему времени отсутствуют.

3. Применение НПВП с целью облегчения симптомов инфекции у пациентов с уже развившимся COVID-19 не может влиять на риски инфицирования.

4. ВОЗ, Минздрав России, FDA, Европейское агентство по лекарственным средствам, медицинские ассоциации стран Европы поддерживают продолжение использования НПВП по показаниям, изложенным в инструкции, в т.ч. при COVID-19, с учетом традиционного профиля рисков и противопоказаний, присущих этому классу препаратов.

5. Сохранение позиций НПВП как значимого компонента симптоматического лечения инфекции и сопутствующих заболеваний в условиях пандемии COVID-19 представляется важным.

6. При определении места НПВП в лечении COVID-19 стоит принимать во внимание возрастающее значение этого класса препаратов в управлении постковидным синдромом, имеющим воспаленные как один из компонентов поддержания активности заболевания.

7. Ввиду того, что широкий круг пациентов принимает НПВП независимо от наличия или

отсутствия COVID-19, важно акцентировать внимание на возможности развития нежелательных явлений на фоне приема НПВП и назначать данный класс препаратов с учетом общеизвестных рисков.

8. Важно продолжать активно проводить образовательные мероприятия, которые позволяли

бы доносить до коллег свойства, показания и противопоказания применения НПВП в ежедневной практике врачей у пациентов с COVID-19.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего разрешения в данной статье.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)". https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/302/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_%2829.01.2020_-_9%291-3.pdf?1580370334. (18 October 2021).
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e54]. *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
3. Qiao W, Wang C, Chen B, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131:97-106. doi:10.1159/000375362.
4. Wong AY, MacKenna B, Morton CE, 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;80:943-51. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219517.
5. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, et al. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1259.e5-e7. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.003.
6. 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. *J Clin Med*. 2020;9(8):2586. doi:10.3390/jcm9082586.
7. Smart L, Fawkes N, Goggin P, 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*. 2020;28:1141-52. doi:10.1007/s10787-020-00745-z.
8. Martins-Filho PR, do Nascimento-Júnior EM, Santos VS. No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2020;74:e13576. doi:10.1111/ijcp.13576.
9. WHO. 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](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19). (18 October 2021).
10. Russian Ministry of Health: ibuprofen can be used in patients with coronavirus. (In Russ.) Минздрав России: ибупрофен может использоваться у пациентов с коронавирусом. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/03/24/13573-minzdrav-rossii-ibuprofen-mozhet-ispolzovatsya-u-patsientov-s-koronavirusom>. (18 October 2021).
11. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19_\(18 October 2021\)](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19_(18%20October%202021)).