

Onemocnění koronavirem COVID 19 a rizika farmakoterapie

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., PharmDr. Karel Vašut, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Vzhledem k množství rozporuplných informací týkající se užívání analgetik antipyretik v terapii onemocnění způsobené koronavirem COVID-19, jsem se pokusil v následující přehledu shrnout dosavadní poznatky a zaměřit se na možnosti a rizika používaných léčiv.

Před započítím terapie bolesti a horečky u pacientů s virovým onemocněním je vždy nezbytné důkladné posouzení zdravotního stavu pacienta. Klíčové je samozřejmě posouzení ošetřujícím lékařem, který by měl mít všechny informace o stavu pacienta k dispozici. Nicméně v současné době bude pravděpodobně hodně pacientů upřednostňovat samoléčbu a zde je nezbytné správné vyhodnocení situace lékárníkem v praxi.

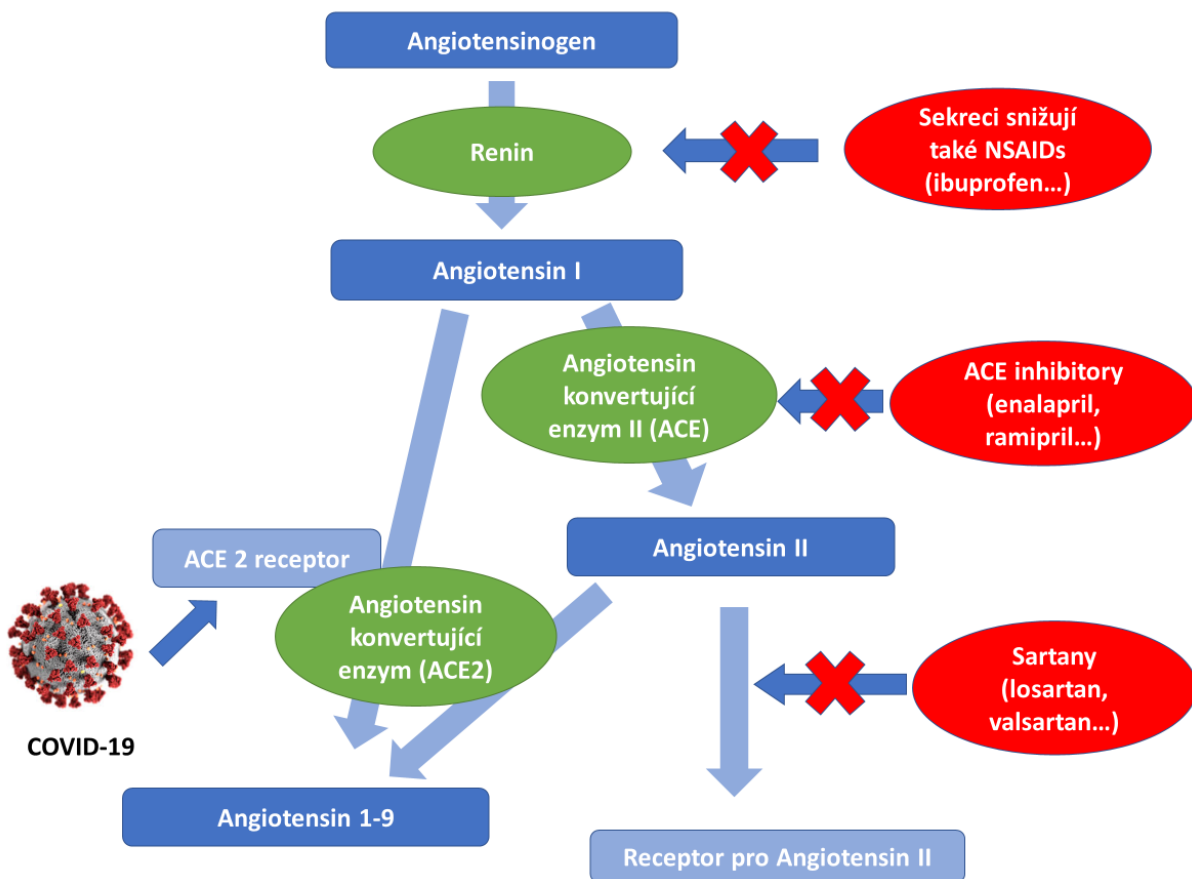
Jako první doporučujeme uklidnit pacienta a na základě následného rozhovoru mu doporučit optimální terapii. K dispozici máme několik volně prodejných léčiv, z nichž léčivy první volby jsou paracetamol a ibuprofen (zástupce ze skupiny NSAIDs), přičemž každý z těchto přípravků má určité výhody, ale i omezení. Je dobré mít na paměti, že pro některé pacienty může být vhodnou volbou i metamizol, jehož výdej je však vázán jen na lékařský předpis.

NESTREOIDNÍ ANTIFLOGISTIKA – NSAIDs (ibuprofen, diklofenak...)

V současné době je aktuální diskuse o možném negativním účinku ibuprofenu při terapii COVID-19. Informace vychází mj. z publikace *Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* publikované v časopise *Lancet Respir. Med.* ¹ Autoři zde dospěli k názoru, že pacienti trpící srdečním onemocněním, hypertenzí a DM, kteří užívají léčiva zvyšující množství ACE2 receptorů, jsou vystaveni vyššímu riziku při onemocnění COVID-19. Za léčiva zvyšující množství ACE2 receptorů označují ACE inhibitory (enalapril, ramipril apod.), blokátory receptorů pro angiotensin II (ARBs tzv. sartany), thiazolidindiony (pioglitazon) a ibuprofen. O riziku užívání NSAIDs během onemocnění COVID-19 u jinak zdravých lidí se autoři nezmiňují!

Rovněž tak WHO a některé další zdroje publikovaly na Twitter podobnou neurčitou informaci bez jakýchkoliv podkladů. ^{2,3}

Obavy z užívání nejen ibuprofenu, ale obecně všech NSAIDs, jsou založené na možných patofyziologických mechanismech, ale klinicky významný efekt, obzvláště při krátkodobém užívání, je nepravděpodobný. Pro zjednodušení uvádíme grafické znázornění systému Renin-Angiotensin a pravděpodobné místo vstupu viru COVID-19.



Ovlivnění systému Renin - Angiotensin léčivy a místo vstupu COVID-19

Upraveno a doplněno dle Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y.¹¹; Bultas, J.¹²

ACE receptory a ACE2 receptory jsou přítomné ve všech cévách v organismu. Množství těchto receptorů není neměnné, je-li přebytek angiotenzinu II, jejich množství se snižuje (down regulace), při jeho nedostatku se množství zvyšuje (up regulace). COVID-19 napadá především ACE2 receptory umístěné v plicích a srdci, z čehož vyplývají další rizika.

Z výše uvedených poznatků vyplývá, že působením NSAIDs a ACE inhibitorů klesá množství angiotenzinu II, což následně může vést k navýšení množství ACE receptorů. Tím se teoreticky zvyšuje možnost transportu viru SARS-CoV-2 do buňky. Problém zřejmě může nastat při dlouhodobém užívání těchto léčiv, protože ke změnám počtu receptorů dochází v rádech týdnů. Podobně je riziko komplikací zvýšené i u kuřáků, protože kouření obecně může způsobovat zmnožení některých receptorů.⁴ Zatím to jsou spíše spekulace a ojedinělá pozorování, klinická data nejsou doposud k dispozici.

Další problémy při užívání NSAIDs mohou pocházet z jejich mechanismu účinku. Plicní epitel je stejně jako žaludeční sliznice chráněn prostaglandiny, konkrétně PGE₂. Při dlouhodobém intenzivním užívání NSAIDs může být ovlivněn i tento systém. Dalším problémem může být skutečnost, že existuje několik cest metabolismu kyseliny arachidonové. Nejznámější je cyklooxygenázová, kdy vznikají prostaglandiny, tromboxany atd., přičemž inhibici této cesty užívají právě NSAIDs. Zablokování této cesty ale otevírá cestu lipooxygenázám a vzniku např. leukotrienů nebo lipoxinů, což jsou mediátory alergických

reakcí a zánětu, např. bronchiálního astmatu, alergické rinitidy apod. Proto by pacientům s těmito onemocněními neměla být NSAIDs podávána.

	Membránové fosfolipidy	
	↓	
	Kyselina arachidonová	
	↓	
COX cesta	CYP cesta	LOX cesta
CYKLOOXYGENÁZY	CYP MONOOXYGENÁZY	LIPOXYGENÁZY
NSAID inhibují COX, a tak se zvyšuje množství působků vzniklých LOX tj. leukotrienů, lipoxinů apod.		
prostaglandiny (PG), prostacyklin, tromboxany		kys. hydroxyeikosatetraenová (HETE), lipoxiny, leukotrieny (LT)
PG - reprodukční cyklus, porod, kardiovaskulární systém, zánět a vznik bolesti, karcinogeneze, regulace apoptózy a angiogeneze...		Mediátory alergických reakcí a zánětu, např. bronchiální astma, psoriáza, alergická rinitida, revmatická artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida....

dle Ganong, Přehled lékařské fyziologie 2001

Obavy z ibuprofenu nebo dalších NSAIDs u pacientů s koronavirovou infekcí jsou z velké části nepodložené, případně založené na úvahách a spekulacích vycházejících z patofyziologie tohoto onemocnění. Neexistují žádná klinická data, která by poukazovala na negativní vliv této skupiny léčiv na onemocnění koronavirem COVID-19.

Je potřeba upozornit i na skutečnost, že jsou popsána virová onemocnění, kde ibuprofen působí protektivně či dokonce zpomaluje reprodukci viru (např. Zika virus).⁵

Z výše uvedených skutečností lze předpokládat, že užívání ibuprofenu a dalších léčiv ze skupiny NSAIDs může představovat riziko u kardiaků, diabetiků, astmatiků, alergiků apod. Riziková může být i skupina pacientů užívající tato léčiva dlouhodobě, ještě před onemocněním koronavirem.

U „zdravých“ osob, kteří onemocní virem COVID-19, není dle dosavadních důvodů mít z užívání NSAIDs obavy, přičemž je ale nutné respektovat všechna omezení uvedená v SPC jednotlivých přípravků (pacienti s onemocněním GIT, astmatici, pacienti s hypertenzí, diabetem apod.).

PARACETAMOL

Paracetamol představuje jednu z doporučených možností pro terapii příznaků způsobené virovými infekcemi doprovázené příznaky jako jsou horečka, bolesti hlavy a kloubů. V doporučeném dávkování dle věku a hmotnosti pacienta představují bezpečnou volbu. Nicméně je nutné nezapomínat na některá omezení a rizika vyplývající z této terapie.

Paracetamol samotný není toxický, problematický je jeho metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI). Za běžných okolností je NAPQI podroben druhé fázi metabolisme a vyloučen z organismu. Pokud je ale tento systém narušen, může dojít k intoxikaci. Terapeutická dávka paracetamolu je 10-15 mg/kg; jednotlivá dávka pro dospělého je podle hmotnosti pacienta 0,5 g až 1 g, přičemž časový rozestup mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny. Maximální denní dávka jsou 4 g (2,5 g při dlouhodobějším užívání) ^{6,7,8}

Pro dlouhodobé užívání je vhodné současné užívání s acetylcysteinem (ACC, *Mucobene*, *NAC*, *Sanomux*, *Solmucol*) v běžných terapeutických dávkách, což z něj činí léčivo volby pro terapii kašle při současné horečce. ⁹

Pro klinickou praxi je potřeba myslet na hepatotoxicitu paracetamolu i v případě multiorgánového selhání! Také tak jeho antipyretický efekt trvá kratší dobu než např. u ibuprofenu a riziko předávkování se zvyšuje.

Rovněž tak některá z používaných antivirotik, případně dalších léčiv, vykazují hepatotoxicitu a jejich kombinace s paracetamolem je riziková!

METAMIZOL

V doporučeních pro symptomatickou terapii COVID -19 se opomíjí užití metamizolu. Jeho terapeutické indikace jsou silná akutní nebo chronická bolest a horečka nereflektující na jinou léčbu. Ke svému známému analgetickému účinku má metamizol navíc účinek spasmolytický a antipyretický. Účinek nastupuje během 30 až 60 minut a přetrvává přibližně 4 hodiny. Vážnější nežádoucí účinky spočívající v poruchách krevetvorby se projevují při jeho dlouhodobějším užívání.

DOPORUČENÍ PRO PRAXI:

1. Uklidnit pacienty. (dobrý psychický stav pacienta je pro správnou terapii klíčový!)
2. Na základě informace z podrobného rozhovoru s pacientem a zvážení všech informací vybrat vhodný přípravek. Informovat pacienta, že neexistuje jen jeden správný lék, ale každý má své výhody a nevýhody.
3. Vysvětlit pacientovi přesné dávkování a přesnou dobu užívání, přičemž rizikový z hlediska předávkování je v této situaci právě paracetamol. Selhání antipyretické

terapie hodnotit s dostatečným odstupem (cca 2 hodiny), čímž se vyhneme případnému předávkování.

4. Upozornit pacienta na možné interakce a nežádoucí účinky.

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med* 2020 Published Online March 11, 2020 <https://doi.org/10.1016/PII>

2. “Olivier Véran on Twitter: ‘#COVID—19 | La prise d’anti-inflammatoires (ibuprofène, cortisone, ...) pourrait être un facteur d’aggravation de l’infection. En cas de fièvre, prenez du paracétamol. Si vous êtes déjà sous anti-inflammatoires ou en cas de doute, demandez conseil à votre médecin.’ / Twitter

3. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>

4. Hua Cai. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020 Published Online March 11, 2020 <https://doi.org/10.1016/PII>

5. T. Pan *et al.*, “Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Potently Inhibit the Replication of Zika Viruses by Inducing the Degradation of AXL,” *J. Virol.*, vol. 92, no. 20, 15 2018, doi: 10.1128/JVI.01018-18.

6. SUKL [online]. Panadol pro děti jahoda 24 mg/ml perorální suspenze -SPC. Databáze léků.[Cit. 7. 10. 2019]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0208840>

7. SUKL [online]. Paralen suspenze -SPC. Databáze léků.[Cit. 7. 10. 2019]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0229532>

8. https://cit.vfu.cz/vettox/toxic_material.php?id=25&lng=cz&display=full&emp=Paracetamol. [Cit. 7. 10. 2019].

9. Owumi SE1, Andrus JP2, Herzenberg LA1, Herzenberg LA1. Co-administration of N-Acetylcysteine and Acetaminophen Efficiently Blocks Acetaminophen Toxicity. *Drug Dev Res.* 2015 Aug;76(5):251-8. doi: 10.1002/ddr.21262. Epub 2015 Aug 7

10. SUKL [online]. Novlagin 500MG TBL FLM 20. Databáze léků.[Cit. 21. 3. 2020]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0055823&tab=texts>

11. Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>

12. Bultas, Jan. Osa renin-angiotenzin-aldosteron – půl století od objasnění funkce a stále nová překvapení. *Remedia (Praha)*, 2008, roč. 18, č. 2, s. 120-129. ISSN: cnb000357121 Dostupné na:

<http://www.remEDIA.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2008/2-2008/Osa-renin-angiotenzin-aldosteron-pul-stoleti-od-objasneni-funkce-a-stale-nova-prekvapeni/e-9q-a2-jc.magarticle.aspx>