

apríl 2020 | 54. číslo

LIEKOVÉ RIZIKO

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
www.sukl.sk



OBSAH

1. Ochorenie COVID-19 spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2	2
2. COVID-19 a antihypertenzíva pôsobiace na renín-angiotenzínový systém	6
3. COVID-19 a nesteroidné protizápalové lieky	11
4. Perspektívy liečby ochorenia COVID-19	15

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková
Výkonná redaktorka: PharmDr. Miroslava Gočová
Redakčná rada: MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová,
PharmDr. Anna Mareková, PhD., MUDr. Pavol Gibala, Csc.
Grafická úprava: Mgr. Filip Kubelka

pharmacovigilance@sukl.sk

Reg. č.: 1884/98

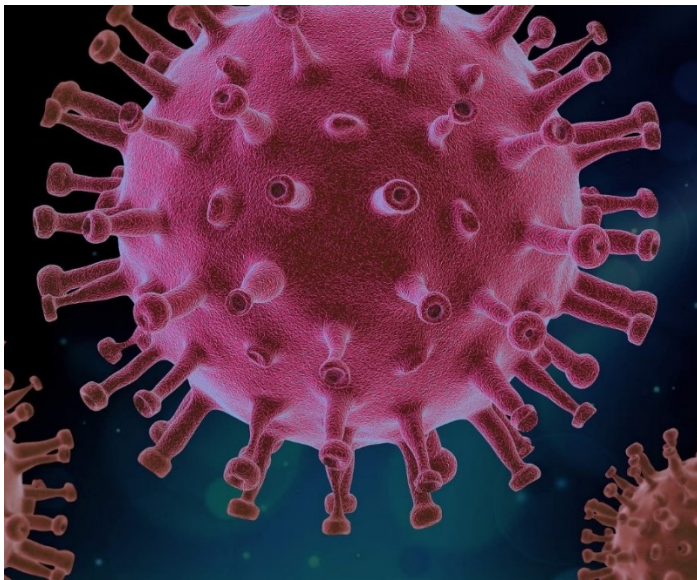
Ochorenie COVID-19 spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2

Až do konca roku 2019 bolo známych šesť rodov RNA vírusov, tzv. koronavírusov (CoV), ktoré zvyčajne spôsobujú ochorenie dýchacích ciest u ľudí. Štyri z nich sa doteraz vyskytli v celom svete len na určitom území a spôsobili ochorenia o niečo ťažšie ako bežné prechladnutie. Ďalšie dva rody koronavírusov však vyvolali celosvetové obavy, keď jeden z nich spôsobil v roku 2002 ťažký akútne respiračný syndróm SARS (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**ndrome) a ďalší o 10 rokov neskôr respiračný syndróm na Strednom východe MERS (**M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**ndrome) (1). Dáta Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) uvádzajú, že SARS-CoV infikoval vo svete viac ako 8 000 ľudí a úmrtnosť bola zhruba 10 %. Najviac postihnutou krajinou bola Čína (2). V prípade syndrómu MERS sa od roku 2012 vyskytlo približne 2 500 prípadov ochorenia. Najväčšie ohniská boli v Saudskej Arábii, Spojených arabských emirátoch a Kórejskej republike. Aj keď počet prípadov s MERS-CoV bol v tom čase nízky, úmrtnosť je približne 35 %. Vďaka tomu je tento vírus jedným z najsmrteľnejších ľudských patogénov (3).

V decembri 2019 sa objavil nový ľudský koronavírus, ktorý sa rýchlo šíri po celom svete a má vyššiu smrtnosť ako endemické koronavírusy, hoci nie na úrovni SARS-CoV alebo MERS-CoV. Vírus bol pôvodne pomenovaný 2019-nCoV (2019 **n**ovel **c**oronavirus), no v súčasnosti sa nazýva ťažký akútne respiračný syndróm koronavírus 2 (SARS-CoV-2) a spôsobuje ochorenie COVID-19 (**C**oronavirus **D**isease **2019**) (1). V čase písania tohto článku bolo potvrdených viac ako 860 000 prípadov a došlo k viac ako 42 000 úmrtiam (dáta k 1. aprílu 2020 08:38 h) (4). Úmrtnosť teda predstavuje 4,9 %.

Informácie týkajúce sa údajov o vzniku šírenia koronavírusu SARS-CoV-2 nie sú doposiaľ jednoznačné. Prvé prípady boli zaznamenané v čínskej provincii Hubei, v meste Wuhan. Naznačený bol prenos z trhu s morskými plodmi Huanan, na ktorom sa predávajú ryby, ako aj celý rad mäsa z rôznych zvierat, vrátane netopierov, hadov a šupinavcov, a aj živé zvieratá (5). Genómová sekvencia vírusu SARS-CoV-2 preukázala 96,2 % identitu s vírusom izolovaným

z netopiera (RaTG13) a 79,5% identitu so SARS-CoV, čo môže naznačovať, že nový ľudský patogén pochádza z netopierov (6). Iné štúdie nevyklúčujú súvislosť so šupinavcami vzhľadom na ich vysokú genómovú podobnosť (7). Práve šupinavec je označovaný ako potenciálny medzihostiteľ (1), avšak iné publikácie uvádzajú, že koronavírus bol prenášaný na ľudí prostredníctvom doteraz neznámych sprostredkujúcich zvierat (6, 8, 9). Na jednoznačné objasnenie pôvodu SARS-CoV-2 je však potrebné ďalšie dôkladné skúmanie. Prestížny lekársky časopis *The Lancet* publikoval rozsiahle zhrnutie symptómov popísaných u prvých čínskych pacientov infikovaných týmto koronavírusom, pričom úplne prvý identifikovaný pacient sa nenakazil na trhu, čo naznačuje, že vírus mohol pochádzať z iných zdrojov a byť prepravený na trh (10).



Obrázok 1: Patogén koronavírusu SARS-CoV-2.

Zdroj: Pixabay

Infekcia SARS-CoV-2 môže prebiehať asymptomaticky alebo môže mať za následok mierne až ťažké ochorenie COVID-19 (11). V súčasnosti sú známe dve hlavné cesty prenosu tohto ochorenia: kvapôčkami, kontaktom a s vysokou pravdepodobnosťou aj aerosólom. Pod prenosom kvapôčkami sa rozumie prehltnutie alebo vdýchnutie kvapiek, vylúčených infikovanou osobou pri kašľaní, kýchaní a komunikácii, osobami v ich tesnej blízkosti. K prenosu kontaktom

môže dôjsť, keď sa zdravý jedinec dotkne vírusom kontaminovaného povrchu alebo predmetu a následne sa dotkne úst, nosa alebo očí. Prenos aerosólom sa môže vyskytnúť, keď sa kvapky zmiešajú so vzduchom, čím sa vytvoria aerosóly, ktoré vo vysokom množstve v relatívne uzavretom prostredí môžu byť vdýchnuté do pľúc a spôsobiť ich infekciu (12).

Medzi príznaky ochorenia COVID-19 patrí zvyčajne horúčka, kašeľ, bolesti v krku, bolesť svalov, dýchavičnosť, únava, nevoľnosť a u malej populácie pacientov sa objavili aj gastrointestinálne symptómy ako je bolesť brucha, hnačka, vracanie alebo strata čuchu a chuti. Ochorenie má u väčšiny ľudí ľahký priebeh, avšak u niektorých (zvyčajne u starších ľudí, u pacientov s vážnymi chronickými ochoreniami alebo zníženou imunitou) sa môže vyvinúť závažná pneumónia, syndróm akútnej respiračnej tiesne až syndróm multiorgánovej dysfunkcie. U pacientov dominujú respiračné príznaky, nakoľko štúdie identifikovali

angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) ako receptor, prostredníctvom ktorého vírus vstupuje do ľudských buniek (12, 13) a nachádza sa aj v pľúcnom epiteli.

Inkubačná doba infekcie sa pohybuje od 2 do 14 dní. Viaceré analýzy naznačili priemernú inkubačnú dobu ako 5,1 dňa. U 97,5 % ľudí, u ktorých sa prejavili príznaky ochorenia COVID-19, sa tak stalo do 11,5 dňa od nakazenia (10), čím sa zavedenie 14-dňovej karantény potvrdilo ako opodstatnené.

V súvislosti s ochorením spôsobeným novým koronavírusom 2019-nCoV šíriacim sa z Číny vyhlásil krízový výbor WHO dňa 30. januára 2020 stav globálnej zdravotnej núdze. Za tento stav označuje WHO situácie či nákazy, ktoré sa môžu šíriť aj do iných krajín a tento typ udalosti si vyžaduje koordinovanú medzinárodnú spoluprácu (14).

Ochorenie koronavírusom SARS-CoV-2 sa na Slovensku zaznamenalo 6. marca 2020, kedy bol potvrdený prvý prípad v Bratislavskom kraji. Počet infikovaných osôb postupne stúpa. K 31. marcu bolo potvrdených 363 prípadov. Celkový počet vyliečených osôb je 3, celkový počet úmrtí je 0. (4, 15)

Prevenia infekcie koronavírusom zahŕňa niekoľko základných opatrení, ktoré sú účinné pri kvapôčkových infekciách, akým je aj COVID-19. Medzi tieto opatrenia patrí:

- dôkladné umývanie rúk mydlom a vodou alebo prostriedkom na báze alkoholu, najmenej po dobu 20 sekúnd,
- nosenie tvárových rúšok,
- dezinfekcia povrchov,
- vyhýbanie sa blízkeho kontaktu s ľuďmi a dodržiavanie dostatočnej vzdialenosti,
- používanie jednorazových papierových vreckoviek pri kýchaní a kašľaní a ich následné zahodenie, prípadne kýchanie a kašľanie do laktovej jamky, nie do dlane,
- vyhýbanie sa miestam s vyššou koncentráciou ľudí,
- karanténne opatrenia a obmedzenia pohybu osôb, s dôrazom na najrizikovejšiu staršiu populáciu (16).

Vírus SARS-CoV-2 sa šíri rýchlejšie ako dva predchádzajúce typy, koronavírus SARS-CoV a MERS-CoV, ale podľa aktuálnych dát má nižšiu úmrtnosť. Globálny rozsah a dopady tejto novej pandémie v súčasnosti nie sú presne známe a celkové čísla nakazených jedincov i miera úmrtnosti je zatiaľ iba orientačná.

Referencie

1. Weston S, Frieman MB. 2020. COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere* 5:e00203-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00203-20>
2. de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14, 523–534 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
3. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *WHO* Nov 2019
4. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. *Worldometer*. Apr 01, 2020, 08:38 GMT
5. Coronavirus explained: All your questions about COVID-19 answered. *CNET*. Mar 24, 2020 10:21 PM
6. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Curr Biol*. 2020;S0960-9822(20)30360-2. doi:10.1016/j.cub.2020.03.022
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
8. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281–286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
9. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135. Published 2020 Jan 24. doi:10.3390/v12020135
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Ann Intern Med*. 2020;M20-0504. doi:10.7326/M20-0504
12. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. Published 2020 Mar 17. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
13. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020. 94:e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
14. 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. pii: S0092-8674(20)30229-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
15. WHO vyhlásila pre nový koronavírus 2019-nCoV stav globálnej zdravotnej núdze. *ÚVZSR*. Jan 31 2020 2:56 PM
16. Aktuálny výskyt COVID-19 na Slovensku. *ÚVZSR*. Mar 31 2020
17. Letáky - COVID-19. *ÚVZSR*. Mar 17 2020.

COVID-19 a antihypertenzíva pôsobiace na renín-angiotenzínový systém

Farmakológia

Medzi liečivá široko používané na liečbu hypertenzie a iných srdcových ochorení v klinickej praxi patria aj tie, ktoré pôsobia na tzv. renín-angiotenzínový systém (RAS). Ide o kritický neuroendokrinný regulačný komplex, ktorý svojou činnosťou ovplyvňuje objem krvi a vaskulárny odpor v ľudskom tele a deregulácia tohto systému významne prispieva k rozvoju kardiovaskulárnych (1) a renálnych ochorení.

Patria sem nasledujúce skupiny liečiv:

- inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi)
- antagonisty receptora angiotenzínu II (ARB)

ACEi (názov liečiva obvykle zakončený „pril“, napr. ramipril) sú lieky, ktorých mechanizmus účinku spočíva v tom, že bránia enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) tvoriť angiotenzín II, vazokonstrikčný hormón, ktorého účinkom sa v tele zvyšuje krvný tlak.

ARB (názov liečiva obvykle zakončený „sartan“, napr. valsartan) sú lieky, ktorých mechanizmus účinku spočíva v tom, že blokujú prístup a tak pôsobenie angiotenzínu II na jeho receptoch, čím zabraňujú vazokonstrikcii a zvýšeniu krvného tlaku.

ACE existuje v dvoch homologických formách (ACE/ACE2), ktoré majú opačný účinok a navzájom sa ovplyvňujú (2). Kým ACE predstavuje kľúčový enzým tzv. klasickej RAS osi (premena angiotenzínu I na angiotenzín II – aktivácia receptora angiotenzínu typu 1 – vazokonstrikcia), ACE2 pôsobí v alternatívnej RAS osi, ktorá pôsobí proti hypertenzívnym účinkom klasickej osi (premena angiotenzínu II na angiotenzín (1-7) – aktivácia Mas receptora – vazodilatácia), čím znižuje vazokonstrikčný účinok angiotenzínu II a pôsobí proti nemu (2).

Interakcie systému ACE2, ACE, angiotenzínu II a ich ďalších systémov a podsystémov v rámci RAS sú komplikované a niekedy paradoxné.

Súvis s COVID-19

Ukázalo sa, že enzým konvertujúci angiotenzín 2 (ACE2) slúži ako receptor a je vstupným bodom do ľudských buniek pre vírus SARS-CoV-2, ktorý spôsobuje ochorenie COVID-19 (3, 4). V niekoľkých experimentálnych štúdiách na zvieracích modeloch sa ukázalo, že ACEi, ako aj ARB, zvyšujú expresiu ACE2 v srdci (5). Aj keď to nebolo preukázané v štúdiách na ľuďoch alebo v experimentoch s COVID-19, takto potenciálne zvýšené množstvo ACE2 receptorov z dôvodu užívania liekov typu ACEi alebo ARB vedie k špekuláciám o potenciálnom zvýšenom riziku infekcie COVID-19 u pacientov liečených týmito liekmi. Zdá sa, že pacienti so základnými kardiovaskulárnymi ochoreniami majú aj zvýšené riziko nepriaznivých následkov pri ochorení COVID-19. Aj keď klinickým prejavom COVID-19 dominujú respiračné príznaky, u niektorých pacientov sa môže vyskytnúť aj akútne poškodenie srdca (6).

V súvislosti so situáciou šírenia ochorenia COVID-19 bola uverejnená publikácia, ktorá na základe troch observačných štúdií z Číny (7, 8, 9) naznačuje hypotézu, že liečba antihypertenzívami typu ACEi/ARB by mohla byť rizikovým faktorom závažnosti a dokonca úmrtnosti hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 (10). Spomínaná hypotéza je založená na skutočnosti, že vírus SARS-CoV-2 vstupuje do ľudských buniek cez receptory ACE2 (3, 4). Najmä na stránkach sociálnych médií boli šírené názory, že tieto bežne používané lieky môžu zvyšovať riziko infekcie aj závažnosť ochorenia COVID-19. V dôsledku toho pacienti, ktorí tieto lieky užívajú na liečbu hypertenzie, ich v niektorých prípadoch svojvoľne prestali užívať. Indukcia tvorby ACE2 však nie je rýchla, pri podávaní ACEi trvá minimálne 2 týždne (11), a preto pozastavenie liečby by pravdepodobne nemalo za následok okamžité zníženie ACE2. Ak by bola hypotéza pravdivá, účinok z vysadenia liečby by nebol okamžitý, a mohol by v krátkom čase zvýšiť riziko komplikácií súvisiacich s ochorením, na ktoré sa pacient lieči. Okrem toho sa tkanivová expresia ACE2 líši v srdci, obličkách a pľúcach zdravých pacientov,



Obrázok 2
Zdroj: ŠÚKL

pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a pacientov infikovaných koronavírusom (12), a jej úloha pri infekcii COVID-19 u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je nejasná.

Na druhej strane sa však uvažuje, že liečba ARB by mohla pôsobiť ako ochranný faktor dýchacích komplikácií. V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že tak ACEi, ako aj ARB, znižujú závažné poškodenie pľúc pri určitých vírusových pneumóniách a predpokladá sa, že tieto látky by mohli byť prospešné pri liečbe COVID-19 (13), avšak momentálne nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí.

Je nutné konštatovať, že ku dnešnému dňu neexistujú žiadne relevantné klinické ani epidemiologické údaje, ktoré by potvrdili súvislosť, väčšiu závažnosť či zhoršenie vývoja infekcie COVID-19 u pacientov liečených ACEi alebo ARB. Získané pozorovania sa zakladajú hlavne na experimentálnych nálezoch bez dôkazov skutočného klinického účinku u ľudí. Taktiež neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by odporúčali alebo podporovali zmeny v súčasnej liečbe pacientov, ktorí sú nastavení na ACEi alebo ARB. Súčasne neexistujú žiadne experimentálne alebo klinické údaje preukazujúce prospešné alebo nepriaznivé výsledky pri použití ACEi, ARB, alebo iných antihypertenzív pôsobiacich na RAS u pacientov s COVID-19 alebo medzi pacientmi s COVID-19 s anamnézou kardiovaskulárných chorôb liečených liečivami patriacimi do týchto skupín.

Stanoviská odborných spoločností

Ako reakciu na hypotézu okolo úlohy ACE2 pri ochorení COVID-19 vydali svoje jasné stanoviská aj relevantné inštitúcie združujúce popredných odborníkov v oblasti kardiológie. Ide o Európsku kardiologickú spoločnosť (ESC) (14), Európsku hypertenziologickú spoločnosť (ESH) (15), americké kardiologické spoločnosti (ACC, AHA, HFSA) (16), Kanadskú kardiologickú spoločnosť (CCS) (17), aj Slovenskú kardiologickú spoločnosť (SKS) a hlavného odborníka MZ SR pre kardiológiu (18). Svoje stanovisko vydali aj liekové agentúry, vrátane Európskej liekovej agentúry (EMA) (19) a Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) (20). Zhodujú sa, že uvedená hypotéza je iba špekulácia a o bezpečnosti liečby ACEi alebo ARB vo vzťahu ku COVID-19 nemá spoľahlivý vedecký základ, a nie sú k dispozícii relevantné dôkazy na jej podporu.

Odborné inštitúcie dôrazne odporúčajú, aby lekári a pacienti pokračovali v nastavenej liečbe v schválených indikáciách, nakoľko neexistujú žiadne klinické alebo vedecké dôkazy, ktoré by naznačovali, že by sa liečba ACEi alebo ARB mala prerušiť z dôvodu infekcie COVID-19. Mnoho pacientov infikovaných COVID-19 sú starší ľudia, ktorí sú liečení ACEi alebo ARB, a majú

základné ochorenia ako diabetes mellitus a ischemickú chorobu srdca, ktoré samotné sú rizikovými faktormi pre zvýšenú závažnosť a úmrtnosť na COVID-19. Nepredpokladá sa však, že ich antihypertenzívna liečba je faktorom, ktorý zhoršuje ich prognózu pri infekcii COVID-19. Pokiaľ ide o závažných pacientov s COVID-19, ktorí sú súčasne liečení ACEi, ARB alebo inými antihypertenzívami, lekár by mal individuálne posúdiť relevantnosť udržania tejto liečby na základe hemodynamického a klinického stavu pacienta.

Napriek tomu sú odborné inštitúcie v neustálom kontakte s odborníkmi a lekármi zapojenými do starostlivosti o pacientov s COVID-19 a neustále vyhodnocujú nové informácie. Tieto teoretické obavy a zistenia zapojenia kardiovaskulárneho systému do priebehu infekcie COVID-19 si vyžadujú podrobný výskum. V súčasnosti prebieha intenzívny vedecký výskum, ako sa ťažký akútny respiračný syndróm koronavírus 2 (SARS-CoV-2) v tele reprodukuje, interaguje s imunitným systémom a spôsobuje ochorenie a či pokračujúca liečba liekmi, ako sú ACE-inhibítory a ARB, môže mať vplyv na prognózu COVID-19.

Odporúčania

Lieky by sa mali predpisovať a používať v súlade s klinickým posúdením celkového zdravotného stavu pacienta, pričom by sa mali náležite zohľadniť všetky varovania a ďalšie informácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku a príbalovej informácii o lieku, ako aj usmernenia vydané WHO a príslušnými vnútroštátnymi a medzinárodnými orgánmi.

Lekárom sa odporúča, aby sa liečba pomocou ACEi a ARB u stabilných pacientov s infekciami COVID-19 alebo s rizikom infekcií COVID-19 vykonávala podľa aktuálnych odporúčaní v usmerneniach ESC/ESH (21).

Pacientom sa odporúča, aby pokračovali v obvyklej liečbe a sledovali si svoj krvný tlak alebo iné ochorenie, na ktoré tieto lieky užívajú. V prípade akýchkoľvek otázok je nutné kontaktovať svojho lekára a postupovať podľa jeho pokynov.

Tieto informácie predstavujú aktuálne dôkazy v čase vydania článku. Ako sa bude vyvíjať ďalší výskum a vývoj súvisiaci s touto otázkou, budú sa aktualizovať. V rámci regulačnej siete liekov EÚ sa všetky nové možné riziká spojené s bezpečným používaním liekov preskúvajú hneď, ako sa objavia. Akékoľvek nové informácie, ktoré sa preskúmaním potvrdia, sú náležite uverejnené a odkomunikované prostredníctvom EMA a príslušných vnútroštátnych orgánov.

Referencie

1. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. StatPearls 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410>
2. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis 2015. 9(4):217-37. <https://doi.org/10.1177/1753944715597623>
3. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol 2020. 94:e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
4. 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. pii: S0092-8674(20)30229-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
5. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005. 111(20):2605-2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
6. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
11. Huang ML, Li X, Meng Y et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010. 37(1):e1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x>
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004. 203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
13. Zhang H, Penninger JM, Li Yimin 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>
14. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [European Society of Cardiology](https://www.escard.org) March 13th 2020
15. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. [European Society of Hypertension](https://www.esh-hypertension.org) March 19th 2020
16. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. [American College of Cardiology](https://www.ahajournals.org) March 17th 2020
17. COVID-19 and concerns regarding use of ACEi/ARB/ARNi medications for heart failure or hypertension. [Canadian Cardiovascular Society](https://www.ccs.ca) March 15th 2020
18. Stanovisko SKS a hlavného odborníka MZ SR pre kardiológiu k užívaniu ACEi / ARB / ARNI. [Slovenská kardiologická spoločnosť](https://www.kardiologickaspolocnost.sk) March 24th 2020
19. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. [European Medicines Agency](https://www.ema.europa.eu) March 27th 2020
20. Usmernenie EMA a ŠÚKL k liečbe hypertenzie a ochorení srdca alebo obličiek liekmi ovplyvňujúcimi RAAS systém počas pandémie COVID-19. [Štátny ústav pre kontrolu liečiv](https://www.ustav.gov.sk) March 30th 2020
21. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018. 36(10):1953-2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>

COVID-19 a nesteroidné protizápalové lieky

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs)

Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) sú pomerne širokou skupinou liečiv, ktoré pre ich antipyretické, analgetické a protizápalové účinky patria medzi lieky s najvyššou spotrebou. Liečivá tejto skupiny ako ibuprofén, diklofenak, naproxén, kyselina acetylsalicylová a iné sú dostupné aj bez lekárskeho predpisu a sú často využívané na samoliečbu príznakov ochorení akými sú horúčka a bolesť. Naproti tomu ich protizápalové účinky vyžadujú vyššie dávky a dlhodobejšie podávanie, preto liečba má byť pod dohľadom lekára, a tak sú lieky s vysokým obsahom týchto liečiv viazané na lekársky predpis. Ich mechanizmus účinku spočíva v inhibícii cyklooxygenáz (COX-1 a COX-2), čo má za následok supresiu tvorby prostaglandínov a tromboxánov. Výsledkom tejto inhibície sú spomínané účinky NSAIDs, ale aj množstvo nepriaznivých účinkov na kardiovaskulárny, gastrointestinálny a respiračný systém. Ďalší liek proti horúčke a bolesti - paracetamol pôsobí hlavne v mozgu bez periférnych účinkov.

NSAIDs a ochorenie COVID-19

Nedávno sa objavili správy, najmä na sociálnych sieťach, ktoré vyvolali mnohé otázky ohľadom toho, či NSAIDs (najčastejšie spomínaný ibuprofén) môžu zhoršiť ochorenie COVID-19. Správy vyvolali v laickej ako aj odbornej verejnosti diskusiu o používaní NSAIDs na symptomatickú liečbu ochorenia COVID-19 – na liečbu príznakov ochorenia ako sú horúčka a bolesť.

Tieto rýchlo sa šíriace správy pravdepodobne súvisia s publikáciou vo vedeckom časopise *The Lancet Respiratory Medicine* v rubrike *Correspondence*, ktorá sa zaoberá otázkou, či sú pacienti s hypertenziou a diabetes mellitus vystavený zvýšenému riziku ochorenia COVID-19 (1). Autori v článku vychádzajú z troch čínskych štúdií, ktoré poukazujú na to, že medzi najčastejšie komorbidity uvedené v anamnéze pacientov, u ktorých bolo ochorenie COVID-19 fatálne, patrili cerebrovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus a artérová hypertenzia. Koronavírusy

(SARS-CoV a SARS-CoV-2) využívajú na prienik do buniek organizmu jednu z dvoch homologických foriem enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE2). Tento enzým sa nachádza na povrchu buniek (membrán), ako sú napr. epitelové bunky v pľúcach, ale aj bunky ciev, srdca, obličiek a iných orgánov. Expresia ACE2 je podstatne vyššia u pacientov s diabetom prvého alebo druhého typu a artériovou hypertenziou, ktorí sú na tieto ochorenia liečení ACE inhibítormi (ACEi) alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II (ARBs, sartany). Expresiu ACE2 môžu podľa autorov zvyšovať aj ibuprofén a tiazolidíndióny (napr. pioglitazón). Táto zvýšená expresia by následne mohla uľahčiť infekciu SARS-COV-2 a zvyšovať riziko závažného až fatálneho priebehu ochorenia COVID-19 (1).

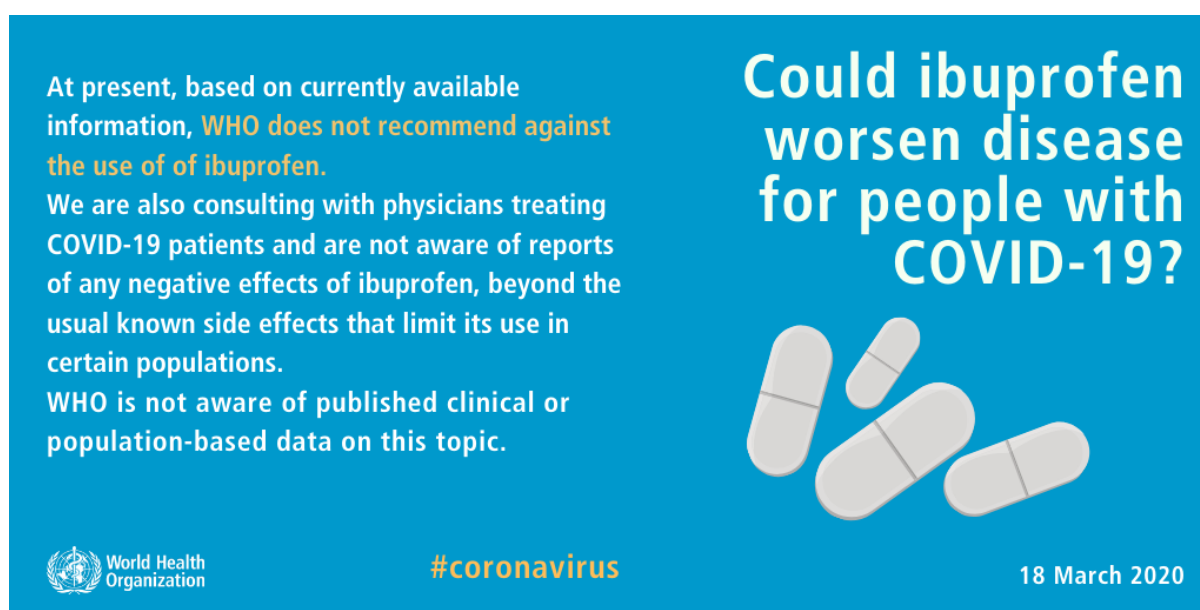
Tu je dôležité zdôrazniť, že v článku sa uvádza len hypotéza, ktorá nebola dosiaľ potvrdená. Ako v texte uvádzajú sami autori, liečba pacientov nebola v citovaných štúdiách vyhodnotená, ide iba o ich domnienku na základe klinickej praxe v prípade daných ochorení. Autori k tvrdeniu ohľadom ibuprofenu a zvýšenej expresie ACE2 neposkytli žiadne dôkazy ani referenciu, a nie sú známe klinické ani experimentálne údaje, ktoré by toto tvrdenie podporili. K dispozícii je dnes iba jedna experimentálna štúdia z roku 2015, v ktorej sa skúmalo potenciálne antifibrotické pôsobenie ibuprofenu (8 týždňov, denné dávky) na fibrózu srdca u modelu potkanov s diabetom typu 1 (2). V štúdiu sa pozorovala vyššia expresia ACE2 a nižšia fibróza v srdciach potkanov s navodeným diabetom, ktorým bol podaný ibuprofén, v porovnaní s expresiou tohto enzýmu a fibrózy u potkanov s diabetom, ktorým ibuprofén podaný nebol. Výsledky štúdie ukázali, že podávanie ibuprofenu priaznivo zmiernilo fibrózu srdca u potkanov s diabetom. Tiež je nutné poznamenať, že najvyššie hodnoty ACE2 sa v štúdiu zistili u kontrolnej skupiny zdravých potkanov bez diabetu, u ktorých sa ibuprofén nepodával (2).

Autori sa v článku v *Lancete* nezaoberali krátkodobým užívaním NSAIDs u pacientov bez komorbidít pri ochorení COVID-19. Ich hypotéza sa zaoberá zvýšenou expresiou ACE2, ktorá môže nastať pri užívaní spomínaných liečiv tzv. upregulácia, čiže zvýšenie počtu receptorov, ktoré však nastáva až po dlhšej dobe užívania (týždne, mesiace) (3). Zhoršenie klinických prejavov ochorenia COVID-19 v dôsledku symptomatickej liečby nesteroidnými antiflogistikami potvrdené dosiaľ nebolo a nie je ani pri krátkodobej liečbe pravdepodobné. Dá sa konštatovať, že v článku ide výhradne o teoretickú hypotézu autorov, ktorá vychádza z patofyziológie ochorenia COVID-19 a nie je podložená relevantnými klinickými ani experimentálnymi dôkazmi.

Reakcie médií a odborných inštitúcií

Po publikácii článku v *Lancete* boli na sociálnych sieťach ako aj v médiách zverejnené neúplné, neurčité a zväčša nepodložené informácie z viacerých zdrojov, ktoré neodporúčali použitie ibuprofenu na samoliečbu symptómov COVID-19 (4, 5, 6). Išlo najmä o vyjadrenia francúzskeho ministra zdravotníctva na sociálnej sieti Twitter (5) a hovorca Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) Christiana Lindmeiera na tlačovej konferencii v Ženeve (6). Výrok hovorca WHO bol médiami často nesprávne interpretovaný (7), na čo WHO reagovalo publikovaním odporúčania na sociálnej sieti Twitter (8) (obrázok 3).

Obrázok 3: Oficiálne odporúčanie WHO ohľadom ibuprofenu a ochorenia COVID-19



The infographic features a blue background with white and yellow text. On the right side, there is a large white question: "Could ibuprofen worsen disease for people with COVID-19?". Below the question is an illustration of five white, oval-shaped pills. At the bottom right, the date "18 March 2020" is displayed. The WHO logo and name are in the bottom left, and the hashtag "#coronavirus" is in the bottom center.

At present, based on currently available information, WHO does not recommend against the use of of ibuprofen.

We are also consulting with physicians treating COVID-19 patients and are not aware of reports of any negative effects of ibuprofen, beyond the usual known side effects that limit its use in certain populations.

WHO is not aware of published clinical or population-based data on this topic.

World Health Organization

#coronavirus

18 March 2020

Na situáciu reagovala aj Európska lieková agentúra (EMA) a Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL), ktoré vydali stanoviská taktiež upozorňujúce, že v súčasnosti neexistuje žiaden vedecký dôkaz, ktorý by preukazoval súvislosť medzi ibuprofénom a zhoršením ochorenia COVID-19 (9, 10). EMA aj ŠÚKL situáciu naďalej pozorne monitorujú a skúmajú. EMA v stanovisku dáva do pozornosti práve prebiehajúce hodnotenie na európskej úrovni NSAIDs liečiv ibuprofenu a ketoprofenu bezpečnostným výborom PRAC (Výbor pre hodnotenie rizík liekov) v súvislosti s exacerbáciou infekcií spôsobených ovčimi kiahňami (varicela) a zhoršením niektorých bakteriálnych infekcií. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) ako aj Písomná informácia pre používateľa (PIL) viacerých NSAIDs liekov už obsahujú upozornenie, že ich protizápalové účinky môžu maskovať symptómy zhoršujúcej sa infekcie. S ohľadom na prebiehajúce skúmanie ketoprofenu a ibuprofenu EMA zdôrazňuje potrebu včasného

vykonávania epidemiologických štúdií na získanie adekvátnych dôkazov o tom či majú NSAIDs akýkoľvek vplyv na prognózu ochorenia COVID-19 (9).

Odporúčania

Zdravotnícki pracovníci aj pacienti by pri symptomatickej liečbe bolesti a horúčky mali zvážiť všetky dostupné terapeutické alternatívy vrátane NSAIDs a paracetamolu, ako aj nutnosť tejto liečby. Lieky proti horúčke sa nepoužívajú preventívne a mali by sa použiť až pri teplote nad 38,5 °C, pričom by sa nemalo zabúdať na fyzikálne metódy znižovania teploty (ľahký vzdušný odev, aplikácia vlažnej vody). Cieľom liečby nie je úplné odstránenie horúčky, ale jej zníženie a úprava diskomfortu (12, 13). Lieky s obsahom týchto liečiv majú svoje známe riziká (uvedené v SPC/PIL) a mali by sa používať v najnižšej možnej dávke po čo najkratšiu dobu (9). U pacientov bez komorbidít nie je podľa dostupných informácií dôvod na obavy z užívania ibuprofenu na symptomatickú a krátkodobú samoliečbu počas ochorenia COVID-19, je však nutné dodržiavať všetky obmedzenia uvedené v SPC/PIL jednotlivých liekov (dávkovanie, kontraindikácie, upozornenia a i.). Dôležitý je pri užívaní ibuprofenu najmä zvýšený príjem tekutín a dodržiavanie dávkovania, z hľadiska jeho známeho rizika poškodenia obličiek (11) (najmä u detí a dospelých) a možnej dehydratácie pri ochorení COVID-19. V prípade, ak sa klinický stav nezlepšuje (horúčka neklesá alebo sa zvyšuje, pridružujú sa ďalšie príznaky ako kašeľ a dýchavica) je potrebné spojiť sa s lekárom, ktorý zváži potrebu laboratórneho vyšetrenia na koronavírus a potrebu hospitalizácie v nemocnici. Taktiež nie sú dostupné dostatočné dáta, na základe ktorých by pacienti užívajúci ibuprofén alebo iné NSAIDs na chronické ochorenie, mali prerušiť liečbu.

Referencie

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 Mar 11. DOI: <https://doi.org/10.1016/PII>
2. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen Attenuates Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97-106. DOI: 10.1159/000375362
3. Vranová V., Vašut K. Onemocnění koronavirem COVID-19 a rizika farmakoterapie. Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno.
4. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020 Mar 17; 368:m1086. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>
5. Olivier Véran. (2020, March 14) #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 post].
6. Who recommends to avoid taking ibuprofen for COVID-19 Symptoms. ScienceAlert. 17 March 2020.
7. Boerner. K. L. No evidence to support link between ibuprofen and COVID-19, experts say. Chemical & Engineering News. March 19, 2020.

8. WHO. (2020, March 18). Q: Could #ibuprofen worsen disease for people with #COVID19? A: Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ibuprofen. [[Twitter post](#)].
9. [EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19](#). European Medicines Agency. 18 March 2020
10. [Stanovisko Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv k užívaniu liekov s obsahom ibuprofénu v súvislosti s COVID-19](#). Štátny ústav pre kontrolu liečiv. 17.03.2020.
11. ŠÚKL. SPC NUROFEN Rapid 400 mg Capsules. dátum revízie textu 12/2018.
12. Mikušíková D.: Farmakologická liečba horúčky – štandardný postup, *Pediatr. prax*, 2018;19(1):35-36
13. Farkašová, L.: Prvá pomoc pri horúčke u dospelých, *Národný portál zdravia*.

Perspektívy liečby ochorenia COVID-19

Jednou z najdôležitejších výziev v súčasnom stave pandémie je otázka, ako liečiť ochorenie COVID-19, ktoré spôsobuje nový koronavírus (SARS-CoV-2). Vedci na celom svete sa momentálne snažia nájsť spôsoby, ako spomaliť jeho šírenie a hľadajú účinnú liečbu.

V súčasnosti neexistuje žiadna liečba špecificky schválená pre COVID-19, avšak viaceré možnosti liečby sú momentálne vo fázach vývoja a klinického skúšania, ako potvrdila aj Európska lieková agentúra (EMA) (1). Zatiaľ je liečba symptomatická, teda zameriava sa na zvládnutie príznakov a jej manažment vychádza zo známych poznatkov ohľadom starostlivosti o akékoľvek ochorenie dýchacieho traktu a priebežne aktualizovaných odporúčaní uverejnených na stránkach Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (2).

V oficiálnej celosvetovej databáze klinických štúdií ([ClinicalTrials.gov](#)) je momentálne zaregistrovaných 239 štúdií zameraných na COVID-19 (3) a nové štúdie pribúdajú na dennej báze. Táto bezprecedentná rýchlosť od koncepcie až po implementáciu jednotlivých štúdií za pár týždňov je pozoruhodná a dokazuje, že výskum sa môže okamžite začať dokonca aj uprostred pandémie. Rýchla a simultánna kombinácia podpornej starostlivosti a randomizovaných klinických skúšaní predstavuje jediný spôsob, ako nájsť účinné a bezpečné možnosti liečby COVID-19 a akýchkoľvek ďalších možných ochorení v budúcnosti.

Medzi testované možnosti liečby boli zaradené viaceré nové, aj už známe a používané liečivá, ktoré majú potenciál toto ochorenie spomaliť alebo zastaviť, kým bude vyvinutá a otestovaná vakcína. Testovanie „starých“ molekúl pre ich už skôr poznané antivírusové pôsobenie je zaujímavou stratégiou, pretože ide o liečivá, ktorých bezpečnostný profil, nežiaduce účinky, dávkovanie a interakcie sú dobre známe. Z množstva skúmaných alternatív má nasledujúcich 6 liečiv alebo ich kombinácií momentálne najvyšší liečebný potenciál:

Chlorochín

Liečivo chlorochín a jeho menej toxický derivát hydroxychlorochín patria medzi dobre známe antimalariká, ktoré sú v súčasnosti schválené na liečbu malárie, reumatoidnej artritídy a ochorenia lupus erythematosus. Ich antivírusové pôsobenie je známe a ako predbežný výskum naznačuje, tieto liečivá by mohli účinne liečiť a dokonca profylakticky chrániť pred infekciou COVID-19. Chlorochín totiž narušuje schopnosť vírusu SARS-CoV vstúpiť a replikovať sa v ľudských bunkách (4).

V malej klinickej štúdií vykonanej vo Francúzsku dostalo 36 pacientov s COVID-19 buď samotný hydroxychlorochín alebo hydroxychlorochín v kombinácii s antibiotikom azitromycín. Autori uviedli, že koncentrácie SARS-CoV-2 vo vzorkách z nosohltanu poklesli u účastníkov štúdie výrazne rýchlejšie ako u pacientov z iných nemocníc, ktorí nedostávali sledovanú liečbu. U šiestich pacientov, ktorým sa navyše podával azitromycín, bol tento efekt ešte zosilnený (5). V danej štúdií boli popísané prvotné výsledky vzhľadom na vírusovú záťaž. Klinické prínosy spojené s liečbou, teda či sa liečení pacienti rýchlejšie zotavujú a prežijú svoje ochorenie, budú zverejnené po skončení štúdie.

Lopinavír/ritonavír

Kombinácia liečiv určených na liečbu vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) patrí medzi kandidátov na liečbu ochorenia COVID-19. V publikovanej štúdií bolo randomizovaných 199 pacientov s podobnými hladinami vírusu v organizme, nebol však pozorovaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti medzi placebom a kombináciou lopinavír/ritonavír (6). Ďalšie štúdie však momentálne prebiehajú a stále existuje možnosť, že by táto kombinácia mohla mať určitý prínos.

Favipiravír

Liečivo vyvinuté v Japonsku vykazuje sľubné výsledky v liečbe miernych až stredne závažných prípadov COVID-19. Antivirotikum, ktoré je schválené na liečbu chrípky, je testované ako

experimentálna liečba infekcií COVID-19 a predbežné výsledky naznačujú, že má menej nežiaducich účinkov, vyššiu účinnosť liečby proti progresii ochorenia a výslednej eliminácii vírusu oproti kombinácii lopinavír/ritonavír (7).

Remdesivír

Liečivo, ktoré vyvinula spoločnosť Gilead Sciences, bolo pôvodne testované u ľudí nakazených vírusom Ebola, avšak preukázalo sa, že nebolo účinné. Dnes sa znovu testuje, aby sa zistilo, či dokáže účinne liečiť COVID-19, nakoľko v experimentálnych štúdiách sa ukázal byť účinný pri inhibícii rastu podobných vírusov, ťažkého akútneho respiračného syndrómu (SARS) a respiračného syndrómu na Strednom východe (MERS) (8). Jeden pacient v USA už bol týmto liečivom úspešne vyliečený (9) a odborníci do neho vkladajú veľké nádeje.

Tocilizumab

U niektorých pacientov s ochorením COVID-19 vírus sám nespôsobuje najhoršie škody. Boli pozorované prípady, keď imunitný systém pacientov reagoval masívnym uvoľnením cytokínov, čo môže mať potenciálne fatálne následky (10). Na zmiernenie týchto stavov sa používa liečivo tocilizumab, ktoré je primárne schválené na liečbu reumatoidnej artritídy. Ide o imunosupresívum, ktoré blokuje receptory pre interleukín 6 (IL-6), čo je cytokín, ktorý je pri ochorení uvoľňovaný imunitným systémom a môže spustiť nebezpečné zápalové kaskády. Spoločnosť Roche oznámila, že začína klinické skúšanie s cieľom zistiť, či tocilizumab môže zlepšiť výsledky u pacientov s pneumóniou spôsobenou ochorením COVID-19 (11).

Interferón β

V momentálne prebiehajúcich klinických skúšaniach sa na liečbu COVID-19 testujú aj systémové interferóny (INF). Sú to liečivá primárne schválené na liečbu sklerózy multiplex, ktoré majú imunoregulačnú, aj antivírusovú aktivitu. Nakoľko pacienti nakazení COVID-19 majú hladiny INF- β v pľúcach nižšie, ako je bežné, ich suplementácia by mohla mať pozitívny účinok na dýchacie komplikácie spojené s priebehom ochorenia. Typ INF- β 1a sa testuje v novej, inhalačnej forme samostatne (12) a INF- β 1b injekčne v kombinácii s lopinavírom/ritonavírom (13).

Riziká

U vyššie spomenutých potenciálnych liekov na COVID-19, ktorých použitie je už overené v iných indikáciách (chlorochín/hydroxychlorochín, azitromycín, favipiravír, lopinavír/ritonavír),

je však známy celý rad nežiaducich účinkov vrátane predĺženia QT intervalu, hepatitídy, akútnej pankreatitídy, neutropénie a anafylaxie. Vzhľadom na to, že väčšina pacientov, ktorí podľahli ochoreniu COVID-19, boli starší a mali kardiovaskulárne komorbidity (14) tieto lieky by mohli potenciálne zvýšiť riziko srdcovej smrti.

Lieky, ktoré zatiaľ neboli schválené na klinické použitie (remdesivír), by mohli spôsobiť vážne nežiaduce účinky, ktoré zatiaľ nie sú známe, nakoľko doposiaľ neboli zistené z dôvodu veľmi malého počtu vystavených pacientov.

Aj lieky na báze nízkodávkových steroidov preukázali u pacientov so sepsou poškodenie a navyše inhibítory IL-6 (tocilizumab) môžu spôsobiť ešte hlbšiu imunopresiu ako steroidy, čo zvyšuje riziko sepsy, bakteriálnej pneumónie, perforácie gastrointestinálneho traktu a hepatotoxicity (15).

Účinná liečba ochorenia COVID-19 je aktuálne najväčšou výzvou pre vedeckých pracovníkov a lekárov. Na hľadanie riešenia tohto problému veľmi intenzívne pracujú tímy odborníkov po celom svete, čo dáva nádej pacientom postihnutým týmto ochorením.

Referencie

1. Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development. [European Medicines Agency](#) March 31st 2020
2. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. [World Health Organization](#) 2020
3. Listed clinical studies related to the coronavirus disease (COVID-19). [ClinicalTrials.gov](#) April 1st 2020
4. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005. 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
6. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
7. Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
8. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017. 9(396):pii:eaal3653. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
9. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020. (395):10229, P1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
11. Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia. [Roche](#) March 19th 2020
12. COVID-19. [Synairgen](#) 2020

13. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 2020. 21(8). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
14. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
15. Kalil AC, Sun J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies.

Články boli pripravené a recenzované pracovníkmi Sekcie klinického skúšania liekov a farmakovigilancie:

MUDr. Soňa Fundárková
MUDr. Pavol Gibala, CSc.
PharmDr. Miroslava Gočová
Mgr. Marek Juračka
RNDr. Tatiana Magálová
PharmDr. Michal Radik, PhD.
PharmDr. Miriam Verčinská, PhD.

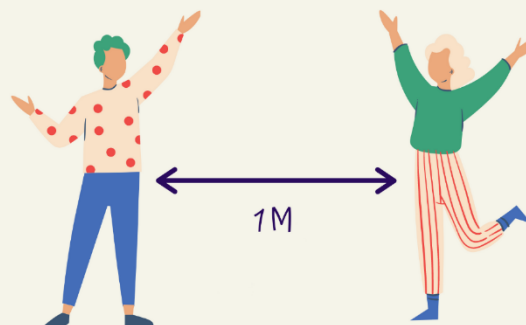
Obrázok 4: Odporúčania WHO na prevenciu pred šírením COVID-19

ZASTAVME COVID-19



ČASTO SI UMÝVAJTE RUKY

Pravidelne si umývajte ruky mydlom a vodou alebo použite dezinfekčný gél s obsahom alkoholu.



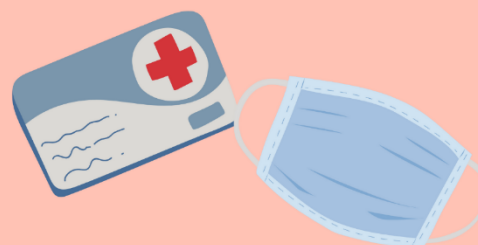
DODRŽUJTE ODPSTUP

Dodržujte od ostatných odstup aspoň jeden meter a vyhýbajte sa miestam s vysokou koncentráciou ľudí.



NECHYTAJTE SI OČI, NOS A ÚSTA

Človek sa rukami dotýka miest, na ktorých sa môže nachádzať vírus. Z rúk sa vírus do tela môže ľahko dostať cez oči nos alebo ústa.



AK POCIŤUJETE PRÍZNAKY, KONTAKTUJTE LEKÁRA

Ak sa necítite dobre, zostaňte doma. Ak máte horúčku, kašeľ, alebo dýchacie ťažkosti, telefonicky kontaktujte lekára.

Zdroj: WHO