

Ivermektín v schéme komplexnej liečby COVID-19 po prijatí do nemocnice Pacienti sú podľa stavu zaradení do skupín A až D

doc. MUDr. Jozef Firment, PhD., doc. MUDr. Pavol Török, CSc.

31.01.2021

<p>A. Pacient respiračne suficientný, bez výraznejšej dýchavice, bez nutnosti O₂ terapie, ak je SpO₂ pod 92%, na úpravu stačí kyslík do 3 l/min. Horúčka, bolesti hlavy, nádcha, kašeľ, hnačka... Prijatý na „Covid“ oddelenie.</p>
<p>Liečba:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ivermectin (IVM) 0,2 mg/kg denne v jednotlivej dávke 3-5 dní enterálne podľa stavu.2. Remdesivir nepodávať súrne, kontaktovať infektológa k indikácii. Kontrolovať hepatálne a renálne funkcie.3. Kys. askorbová počas 3 hod infúziou až 1 g/kg 1. deň, 2. deň polovičná dávka - 0,5 g/kg, od 3. dňa až 6 g/deň. Príprava infúzie: Max koncentrácia 10 amp á 50 ml (7,5 g) C-vit. do vaku 1000 ml kryštaloidu, z ktorého je vypustených 500 ml ako priestor pre roztok C-vit. Zvýšiť prívod tekutín per os na udržanie zvýšenej diurézy.4. Vitamín D 20 tis j/deň enterálne alebo Calciferol BBP 7,5 mg/ml t. j. 300 000 IU v 1 ml i. m. /14 dní alebo Vitamín D3 (cholecalciferol) 3000 j. 1x denne (Vigantol 6 kv)5. Thiamin 200 mg /12 h6. Zinok 50 mg, t. j. ZinkoSel 1 tbl, D-alfa-tokoferol (vitamín E) , kyselina L-askorbová (vitamín C) , mliečnan zinočnatý (zinok), seleničitan sodný (selén).7. Melatonin Vitabalans 3 mg tablety večer 2 ks.8. Dexamethason 6 (8) mg denne.9. LMWH (Fraxiparine, Clexane, Fragmin...) ak D-diméry < 2 mg/l profylaktická dávka s kontrolou anti Xa na 0,4 – 0,5 IU/ml, ak D-diméry > 2 mg/l terapeutická dávka (2x denne) s kontrolou anti Xa na 0,8 – 1,0 IU/ml. Cave: anti-Xa aktivitu hodnotiť po stabilizácii hladín – tzn. po podaní aspoň 2 až 3 dávok LMWH! LMWH podávať aj pri trombocytopénii, kým počet trombocytov nie je $\leq 30 \times 10^9/l$. Ak je predpoklad problematickeho vstrebávania LMWH prejsť na kontinuálny i.v. UFH heparín – nasycovacia dávka 80 j./kg, udržiavacia dávka 18 j/kg/hod (maximálne 2000 j./hod.). Kontrola: aPTT á 4-6 hod., po stabilizácii hladín raz za 12-24 hod. Cieľové hodnoty aPTT 55-70 s. (1,6-2,3 APTT-R).10. Anopyrín 100 mg denne (prípadne s PPI alebo H₂blokátorom). Vždy pri trombocytóze nad $300 \times 10^9/l$ (cave! pri renálnej insuficiencii a pri trombocytopénii $< 150 \times 10^9/l$).11. Antibiotikum asi ešte nie, podľa uváženia lekára.
<p>B. Pacient respiračne suficientný, dýchavičný, SpO₂ 86-90% na úpravu na aspoň 92%, na PaO₂ min 10,6 kPa (80 mmHg), nutný ohriaty a zvlhčený kyslík do 3 - 8 l/min. Horúčka, bolesti hlavy, nádcha, kašeľ, hnačka... Prijatý na „Covid“ oddelenie.</p>
<p>Liečba (všetky body pozri v A!): Rozdiel je v podávaní kyslíkovej liečby.</p>
<p>C. Respiračne hranične suficientný, dýchavičný, SpO₂ 86-88% na úpravu na aspoň 92%, na PaO₂ pod 9,3 kPa (70 mmHg), nutná NIV/CPAP/HFNO/helma. Ohriaty a zvlhčený (nie pri helme) kyslík, ktorý zvyšovať, aby SpO₂ bolo nad 92% a PaO₂ min 10,6 kPa (80 mmHg). Horúčka, bolesti hlavy, nádcha, kašeľ, hnačka... Prijatý na „Covid“ JIS. Kontrolovať HACOR skóre. Pri 4-5 kontaktovať anestéziológa, nad 5 intubovať a ventilovať.</p>
<p>Liečba (všetky body pozri v A!): Rozdiel je vo ventilácii a v dávke IVM 0,3 mg/kg denne v jednotlivej dávke počas 3-5 dní podľa stavu</p>
<p>D. Respiračne insuficientný, klinicky alebo podľa HACOR indikovaná OTI. Na úpravu na aspoň 92%, na PaO₂ min 10,6 kPa (80 mmHg). Horúčka, bolesti hlavy, nádcha, kašeľ, hnačka... Prijatý na „Covid“ OAİM/KAIM.</p>
<p>Liečba (všetky body pozri v A!): Rozdiel je vo ventilácii a v dávke IVM. Pridaná liečba a postupy.</p> <ol style="list-style-type: none">1. IVM v dávke 0,3 mg/kg denne v jednotlivej dávke počas 3-5 dní podľa stavu11. Antibiotikum podľa uváženia lekára, kultivácie a nozokomiálnej flóry.12. Analgosedácia13. Vazopresory - noradrenalín do 0,3 $\mu\text{g/kg/min}$, potom zväziť kombináciu s vasopresínom 0,01-0,03 IU/min.

14. **Svalová relaxácia** podľa potreby ako rescue postup.
15. **Polyoxidonium** 1 amp /12 hod i. m. 5 dní, následne 1 amp /24 hod 5dní.
16. **Nutričná podpora, albumín** udržiavať nad 23 g/l.
17. Nemedikamentózne postupy:
 - a. **Pronáčná** poloha
 - b. **3 – 4 PMLV** – viachladinová ventilácia
 - c. **Nebulizácia** 0,5% Marcain 2 ml/4 hod, alebo Heparin 20 tis. j./6 hod
 - d. Toaleta dýchacích ciest **bronchoskopom**
 - e. **CVVHD** podľa potreby
 - f. **VV-ECMO** podľa možností a potreby

Podávanie ivermektínu v súvislosti s COVID-19

Na základe in vitro štúdií, dávka potrebná na získanie terapeutických koncentrácií je pravdepodobne nerealizovateľne vysoká. U parazitárnych chorôb sa dávka ivermektínu pohybuje v rozmedzí od 0,15 do 0,4 mg/kg. Publikované správy doteraz využívali dávky 0,2 mg/kg alebo 12 mg jednorazovo denne počas 5 dní.

V súvislosti s COVID-19 sa odporúčajú dávky IVM ako **súčasť ostatnej liečby(!)** COVID-19 v závislosti od závažnosti ochorenia:

- Pri **profylaxii** COVID-19 pri nechránenom kontakte ivermectin 1. a 3. deň 0,2 mg/kg alebo zjednodušene 12 mg (≤ 80 kg) alebo 18 mg (> 80 kg). Následne jediná dávka 0,2 mg/kg jedenkrát počas 2 týždňov.
- Pri liečbe **miernych** prejavov ochorenia COVID-19 bez potreby podávania kyslíka, prípadne inhalácia katétrom/maskou ivermectin 0,2 mg/kg/deň 2 – 5 dní.
- Pri liečbe COVID-19 s prejavmi **respiračnej insuficiencie** s potrebou NIV, HFNV alebo UVP ivermectin 0,3 mg/kg/deň 5 dní.

Prílohy:

Základné informácie o ivermektíne

Objav Ivermectinu (IVM) v roku 1975 bol ocenený Nobelovou cenou za medicínu za rok 2015 vzhľadom na jeho globálny vplyv ako **anthelmintika** na znižovanie onchocerciázy (riečnej slepoty), lymfatickej filariózy a svrabu. Odvtedy bol zaradený do „Zoznamu základných liekov“ WHO, kde je v súčasnosti podaných viac ako 4 miliardy dávok. Ivermectin je polosyntetické makrocyclické laktónové antiparazitikum so širokospektrálnym účinkom proti nematodám, ktoré u nich vyvoláva chabú paralýzu väzbou na glutamátom riadené chloridové kanály.

V súčasnosti nie sú dostatočné údaje za alebo proti odporúčaniam používať IVM na liečbu COVID-19. Ivermektín nie je v USA schválený FDA na liečbu akejkoľvek vírusovej infekcie. Na usmernenia o účinku IVM pri liečbe COVID-19 sú potrebné výsledky klinických štúdií, ktoré už aj v súčasnosti prebiehajú. **V súčasnosti sa hodnotí ako potenciálna liečba COVID-19. Očakáva sa, že IVM pomôže pri zmierňovaní príznakov, znižovaní vylučovania vírusu a uľahčí prepúšťanie pacientov s miernym až stredne ťažkým COVID-19.** Všeobecne je liek dobre znášaný.

Antivírusové, protizápalové účinky a farmakológia Ivermectinu

Ivermektín inhibuje replikáciu SARS-CoV-2 v bunkovej kultúre. Farmakokinetické a farmakodynamické štúdie však naznačujú, že na dosiahnutie plazmatických koncentrácií potrebných na antivírusový účinok lieku in vitro sú potrebné dávky ivermektínu až stonásobne vyššie, ako sú dávky schválené pre ľudí. Aj keď sa zdá, že sa IVM **akumuluje v pľúcnom tkanive** pri dávkach použitých vo väčšine klinických štúdií, systémové plazmatické a pľúcne tkanivové koncentrácie sú oveľa nižšie ako polovica maximálnej inhibičnej koncentrácie proti SARS-CoV-2 in vitro. Ivermektín vykazuje potenciálne **protizápalové vlastnosti** v niektorých štúdiách in vitro. Predpokladá sa, že tieto vlastnosti sú prospešné pri liečbe COVID-19.

Antivírusová aktivita IVM nie je celkom jasná, predpokladá sa však, že IVM inhibuje receptor alfa/beta-1 **importínu**, ktorý prenáša vírusové proteíny do jadra hostiteľskej bunky. Bez IVM vírusy tento importín ovplyvnia tak, že zosilnia infekciu potlačením antivírusovej odpovede hostiteľa. Okrem toho, in vitro IVM interferuje s pripojením **spike proteínu** SARS-CoV-2 vírusu na bunkovú membránu hostiteľa.

Ivermectin stimuluje účinky GABA receptorov, čím u pôdnych červov (napr. ascaris alebo trichuris) pôsobí toxicky. Využíva sa to v terapii, keďže IVM u cicavcov **neprestupuje hematoencefalickú bariéru**.

Údaje z klinických štúdií

Doteraz jestvuje len **malý počet štúdií nízkej kvality**, ktoré publikovali údaje o použití IVM v liečbe COVID-19. Nie je možné urobiť významné závery týkajúce sa účinnosti liečby IVM pri liečbe COVID-19. Niektoré klinické štúdie nepreukázali žiadny prínos alebo zhoršenie ochorenia po použití IVM, zatiaľ čo iné uvádzali kratší čas do vymiznutia prejavov ochorenia pripísaný COVID-19, výrazný pokles zápalových markerov, kratší rýchlejší pokles množstva vírusov alebo nižšiu mieru úmrtnosti u pacientov, ktorí dostávali IVM ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Väčšina doterajších štúdií však mala **nedostatočné výstupy a významné metodické nedostatky**:

- Veľkosť vzorky väčšiny pokusov bola malá.
- Boli použité rôzne dávky a časové rozvrhy IVM.
- Niektoré z randomizovaných kontrolovaných štúdií boli otvorené štúdie, v ktorých nemali účastníci ani výskumníci zaslepené liečebné ramená.
- Okrem IVM alebo porovnávacieho lieku dostávali pacienti aj rôzne ďalšie lieky (napr. doxycyklín, hydroxylchlorchín, azitromycín, zinok, kortikosteroidy), ktoré ovplyvňovali hodnotenie skutočnej účinnosti alebo bezpečnosti IVM.
- Závažnosť COVID-19 u účastníkov štúdie nebola vždy dobre popísaná.
- Miery výsledku štúdie neboli vždy jasne definované.
- In vitro aktivita proti SARS cov-2 (v toxických dávkach)
- Protizápalové účinky dokázané na zvieracích modeloch

Avšak ďalej sú **pozitívne konštatovania**

- Redukcia zápalových markerov.
- Rýchle klinické zlepšenie a zníženia úmrtnosti, keď sa Ivermectin podával popri štandardnej liečbe.
- Pozorované zníženia výskytu u symptomatických pacientov po postexpozičnej profylaxii.
- Konfliktne sú údaje týkajúce sa vírusového klírensu.
- Niekoľko klinických štúdií so systémovými a inhalačnými formami podávania ešte nie je dokončených

Z týchto dôvodov **nie sú vydané konečné odporúčania o klinickej účinnosti alebo bezpečnosti IVM pri liečbe COVID-19**. Na poskytnutie konkrétnejších usmernení založených na dôkazoch o úlohe IVM pri liečbe COVID-19 sú potrebné výsledky z primerane výkonných, dobre navrhnutých a vykonaných klinických štúdií.

Keďže je dostupný aj ivermectín určený pre **veterinárne** použitie, FDA vydala **varovanie** pred liečbou COVID-19 používaním IVM určeného pre zvieratá.

Vedľajšie účinky

Nevoľnosť a vracanie, účinky na CNS (bolesti hlavy, horúčka závraty, ospalosť, nespavosť, ataxia, únava), tachykardia, vyrážky, svrbenie, edém kože, eozinofília, reakcie z precitlivenosti, zvýšené transaminázy, astmatické záchvaty. Tieto vedľajšie účinky sú zaznamenávané pri liečbe helmintóz ivermectínom a predpokladá sa, že časť z nich môže byť vyvolaná usmrtenými telami parazitov. IVM je prísne kontraindikovaný pri gravidite (embryotoxické a teratogénne účinky). Toxicita pri vyšších než schválených dávkach ešte nie je úplne preskúmaná.

Postupy pri zlyhávaní dýchania

HACOR skóre

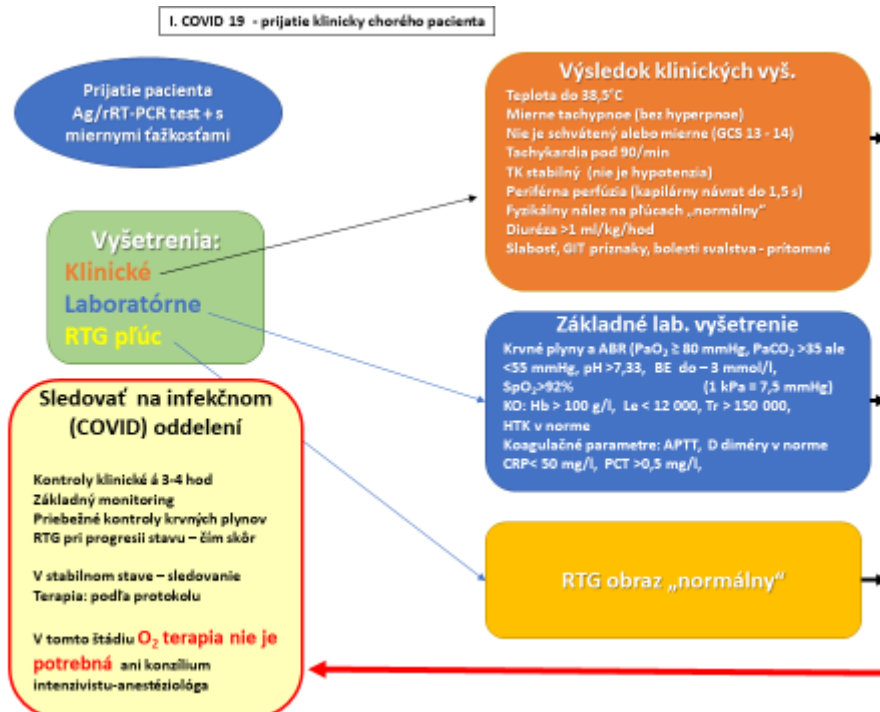
Hodnotenie efektivity NIV (Heart rate, Acidosis, Consciousness, Oxygenation, Respiration)
Po 1 hodine NIV predpovedá zlyhanie NIV s vysokou špecifickosťou (90%) a dobrou citlivosťou (72%) a potrebu invazívneho spôsobu ventilácie zvyčajne cestou endotracheálnej intubácie.

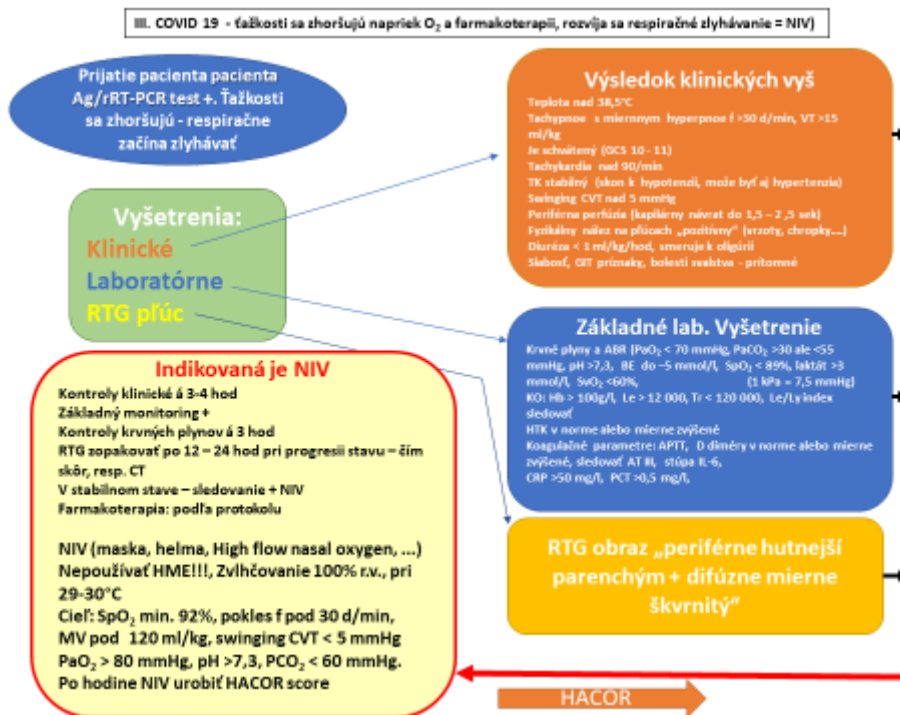
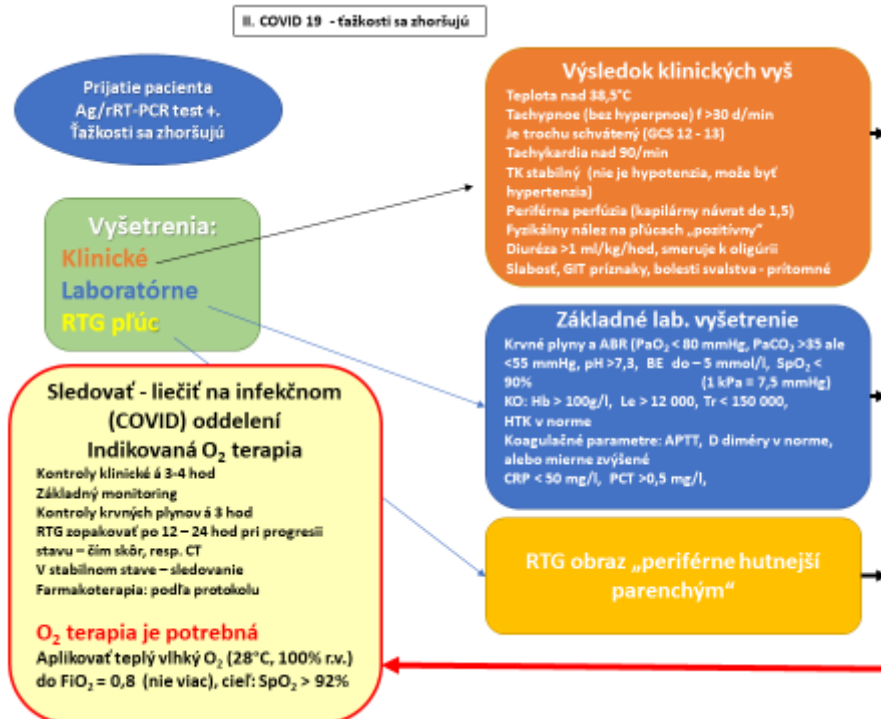
Pri HACOR >5 skorá intubácia významne znižuje nemocničnú úmrtnosť.

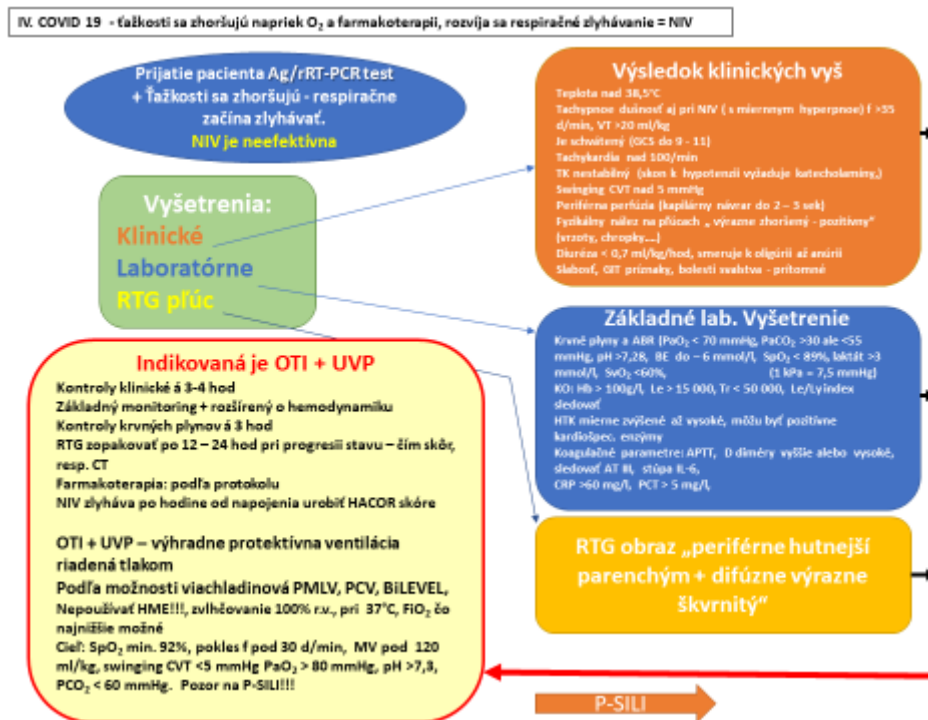
P-SILI (patient self-inflicted lung injury) =

regionálne poškodenie pľúc spôsobené intenzívnym dychovým úsilím pacienta. Ak kyslík, HFloNV, CPAP a NIV nie sú schopné zmenšiť intenzívne inspiračné úsilie ani po odznení hypoxémie, má sa použiť umelá ventilácia, t. j. vyhýbať sa oneskorenej intubácii.

Skóre na včasné identifikovanie zlyhania NIV (HACOR)		
Kategória		Body
H Frekvencia srdca /min	≤120	0
	>120	1
A pH	≥7,35	0
	7,30-7,34	2
	7,25-7,29	3
	<7,25	4
C Glasgowské skóre	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	≤10	10
O PaO ₂ /FI _O ₂	>200	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤100	6
R Počet dychov /min	≤30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	>45	4







Odkazy

- Anthelmintics - Ivermectin Tablets 6 mg Manufacturer from Panchkula (mitshealthcare.net)
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;104787. pmid:32251768
- Camprubí D et al: (2020) Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS ONE* 15(11): doi.org/10.1371/journal.pone.0242184
- Critical Care Management - COVID-19 Protocols (covidprotocols.org)
- Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic | Research Square
- EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf
- Firment J, Török P, Firment P, Yaghi A: Stručné zásady pre diagnostiku a liečbu pacientov s COVID-19 na OAIM. *Anestéziol. intenzívna med., v tlačí.*
- Firment J, Záhorec R, Grochová M, Hudák V, Romanová L, Firment P, Turčan A, Hutňanová Ž, Čuchráč L, Török P: Postupy pri starostlivosti o kriticky chorých pacientov s COVID-19. *Anestéziol. intenzívna med., 2020;9(1):6-15*
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1122-33. pmid:12362927
- Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
- Mager S et Fachgruppe COVRIIN: Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. DOI 10.25646/7743.4.
- MATH+ Protocol & Translations | FLCCC | Frontline COVID-19 Critical Care Alliance
- Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(4):827-834. pmid:31960060, https://doi.org/10.1093/jac/dkz524
- Rajter JC et al: Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *CHEST* 2021; 159(1):85-92 doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009
- Statement on Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
- Statement on Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)
- Török P, Donič V, Firment J: Zvlhčovanie_04012021_v.45_IPMVDCov.pdf (covidvnmocniciach.sk)
- Török P: Prednáška P-SILI. https://www.covidvnmocniciach.sk/edukacne-materialy/
- Wimmersberger D, Coulibaly JT, Schulz JD, et al. Efficacy and safety of ivermectin against *Trichuris trichiura* in preschool-aged and school-aged children: a randomized controlled dose-finding trial. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1247-55. pmid:29617737
- www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/tlacove_spravy/coronavirus/SDTP-starostlivost-o-kriticky-chorych.pdf