

Hlavný odborník o použití ivermektínu

10. februára 2021

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD, hlavný odborník MZ SR pre anesteziológiu a intenzívnu medicínu poskytol stanovisko k užívaniu ivermektínu:

Ivermectin (IVM) je antiparazitárny liek, pri ktorého zrode v roku 1975 bol výskum parazitológov Íra Williama C. Campbella a Japonca Satoshiho Ōmuru. Obaja vedci boli za túto prácu ocenení až po štyridsiatich rokoch v roku 2015 Nobelovou cenou za fyziológiu a medicínu. Pôvodne sa vyvíjal ako veterinárny liek, no čoskoro sa zistilo, že je bezpečný a účinný aj u ľudí.

Od polovice 80. rokov 20. storočia sa používa v liečbe rôznych parazitárnych ochorení aj u ľudí predovšetkým v tropických krajinách. Odvtedy sú skúsenosti s podaním takmer 4 miliárd dávok lieku. Ivermectin je polosyntetické makrocyclické laktónové antiparazitikum so širokospektrálnym účinkom proti hlístovcom, ktoré u nich vyvoláva chabú paralýzu väzbou na nervové centrá, kde sa viaže gama aminomaslová kyselina (GABA) ako neurotransmitter. Pôsobí aj na iné endoparazity (mrle, pásomnice), ale aj na ektoparazity (svrab). Parazitocídne pôsobiaci avermectin bol pôvodne objavený ako produkt pôdných baktérií *Streptomyces avermectilis*. Tento prírodný produkt bol výskumníkmi modifikovaný tak, aby sa zvýšila jeho účinnosť a bezpečnosť a týmto spôsobom sa dospelo k vytvoreniu neobyčajne málo toxického ivermektínu. IVM zaradila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) medzi esenciálne lieky.

IVM a COVID-19

V laboratórnych štúdiách IVM preukázal aj veľmi silné antivírusové a protizápalové vlastnosti aj proti SARS-CoV-2 (vírus, ktorý spôsobuje ochorenie COVID-19). Antivírusová aktivita IVM nie je celkom jasná. Predpokladá sa však, že IVM brzdí prenášanie vírusových bielkovín do jadra hostiteľskej bunky. Bez IVM vírusy tento importín ovplyvnia tak, že zosilnia infekciu potlačením antivírusovej odpovede hostiteľa. Okrem toho, in vitro IVM blokuje pripojenie spike proteínu SARS-CoV-2 vírusu na bunkovú membránu hostiteľa. Za posledné mesiace viaceré kontrolované klinické štúdie z mnohých centier a krajín na celom svete hlásia konzistentné a výrazné zlepšenie výsledkov liečby COVID-19, ak bol do nej začlenený ivermectin. Žiaľ, najviac týchto štúdií pochádza z menej vyspelých krajín a medicínske autority vyspelých krajín považujú výsledky za nepreukazné s nízkou silou dôkazov. Štúdie, ktoré pochádzajú z rozvinutých krajín, aj keď sú priaznivé pre IVM, majú nižší počet podaní a zaradených pacientov preto nedosahujú významný štatistický potenciál. Z toho dôvodu sa IVM nezaradil do štandardnej liečby COVID-19 vo vyspelých štátoch sveta.

Široké použitie ivermektínu viedlo k významnému zníženiu prípadov rozvinutého ochorenia a úmrtnosti, ktoré sa v regiónoch, kde sa používa, blížili až k predpandemickým úrovňam. Ako ukazujú výsledky v týchto štúdiách, ivermektín by mohol byť dôležitou a možno život zachraňujúcou súčasťou liečebnej stratégie pri dosahovaní získania kontroly nad pandémiou.

Čo sa týka Slovenska, v lete 2020 sa so svojimi skúsenosťami pri osobnej komunikácii nezávisle od seba podelili dvaja naši experti z anesteziológie a intenzívnej medicíny. Najmä to podnietilo autora na preskúmanie lieku a jeho možného vplyvu na COVID-19. Na Slovensku látka IVM bola doteraz registrovaná len vo forme masti na liečenie svrabu.

Viaceré európske krajiny majú IVM bežne dostupný v lekárenskej sieti, ale indikácia nie je pre liečbu COVID-19, len na liečbu parazitárnych ochorení.

Konečne na Slovensku

Je povzbudivé, že spoločnými aktivitami hlavných odborníkov z odborov infektológia a tropická medicína, všeobecného lekárstva a odboru anestéziológia a intenzívna medicína, MZ SR svojim rozhodnutím z 26. januára 2021 umožnilo nielen dovoz neregistrovaného lieku vo forme tabliet s obsahom IVM, ale umožnilo nám lekárom, podávať IVM aj v liečbe COVID-19. Za túto vymoženosť je potrebné ministerstvu vyjadriť veľké poďakovanie! V súčasnosti sa podávanie ivermectinu hodnotí ako potenciálna liečba COVID-19. Očakáva sa, že IVM pomôže pri zmierňovaní príznakov, znižovaní vylučovania vírusu pacientmi a urýchli prepúšťanie hospitalizovaných pacientov s miernym až stredne ťažkým COVID-19. Ako lekári, k potenciálnym účinkom IVM pristupujeme opatrne, ale vzhľadom na veľmi nepriaznivý priebeh pandémie na Slovensku vnímame liek ako určitú nádej s tým, že by mohol ako súčasť ostatnej liečby napomôcť k zvratu v chorobnosti, úmrtnosti a s tým súvisiacimi dôsledkami.

Ivermectin sa odporúča podávať v čase nastupovania príznakov ochorenia a aj v pľúcnej forme, kedy dochádza k respiračnému zlyhávaniu k potrebe podávania kyslíka, neinvazívnej ventilácie aj invazívnej ventilácie.

Ak sa používa IVM pri liečbe COVID-19, nikdy nie ako samostatný liek, ale vždy v kombinácii s ostatnou liečbou. (!) Niektorí autori však IVM považujú v stratégii liečby za kľúčový. O prípadných interakciách s liekmi, ktoré sa novo zaraďujú do liečby COVID-19, je potrebné poradiť sa s infektológom.

Dávkovanie v súvislosti s COVID-19

Na základe in vitro (laboratórnych) štúdií, dávka potrebná na získanie terapeutických koncentrácií je pravdepodobne nerealizovateľne vysoká. U parazitárnych chorôb sa dávka ivermectinu 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 najdlhšie počas 5 dní. IVM sa pravdepodobne kumuluje v pľúcnom tkanive pri dávkach použitých vo väčšine klinických štúdií. Týmto spôsobom by sa dalo vysvetliť, prečo aj keď sú systémové plazmatické a tkanivové koncentrácie oveľa nižšie ako inhibičné koncentrácie proti SARS-CoV-2 in vitro, v liečbe sa zaznamenávajú úspechy.

Dávkovanie IVM v liečbe COVID-19 v závislosti od závažnosti ochorenia:

- Po expozícii pacientovi s COVID-19 pri nechránenom kontakte sa podáva IVM v jedinej dávke 0,2 mg/kg alebo zjednodušene 12 mg pacientom vážiacim do 80 kg a u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 80 kg sa podáva v takomto režime 18 mg. Výrobca odporúča podávať IVM nalačno (dve hodiny po jedle a 2 hodiny pred nasledujúcim jedlom). Uvedenú dávku je v poexpozičnej indikácii potrebné ešte jeden raz zopakovať po 48 hodinách. Ak sa lekár rozhodne pre profylaktické podávanie IVM, uvedenú dennú dávku sa odporúča zopakovať každých 14 dní.
- Ďalšie skupina pacientov je tá, u ktorej sa prejavujú mierne príznaky ochorenia COVID-19. Ide o horúčku, celkovú slabosť, bolesti svalov, kašeľ so žiadnou alebo miernou dýchavicou bez potreby podávania kyslíka, prípadne ak na dosiahnutie SpO₂ 94% postačuje inhalácia kyslíka nosovým katétrom alebo tvárovou maskou nízkym prietokom kyslíka. Vo viacerých prípadoch uvedeného stupňa COVID-19 nie je ani potrebná hospitalizácia. V opačnom prípade sa vyžaduje hospitalizácia len na

štandardnom oddelení, teda nie na JIS alebo OAIM. V takom stupni ochorenia sa odporúča dávkovanie IVM 0,2 mg/kg/deň. Trvanie liečby má byť 2 až maximálne 5 dní. Liek možno podávať jedenkrát denne nalačno, ako je uvedené vyššie.

- Pri liečbe COVID-19 s prejavmi dychovej nedostatočnosti sú potrebné zložitejšie postupy v podporovaní dodávania kyslíka do krvi. Používa sa napr. neinvazívna ventilácia tesne priliehajúcou tvárovou maskou (NIV) alebo je nutné použiť prítok kyslíka so vzduchom vo vyšších koncentráciách kyslíka s vysokým prietokom ohriatých a zvlčených plynov až okolo 60 litrov/min (HFNO). Ak sa u pacienta rozvinie stav vyčerpanosti, neschopnosti zvládať dýchanie vlastným úsilím, prechádza sa na niektorý zo spôsobov umelej ventilácie pľúc – UVP, teda umelého dýchania. Ide už o zlyhanie dôležitej životnej funkcie a pacient sa stáva kriticky chorým, kedy je jeho život ohrozený neporovnateľne viac, ako pri predchádzajúcich formách dychovej nedostatočnosti. V takomto štádiu COVID-19 sa už odporúča vyššie dávkovanie IVM a to v množstve 0,3 mg/kg/deň. Trvanie takejto liečby sa odporúča na 5 dní. Liek sa odporúča podať tiež jedenkrát denne. Keďže pacienti umelo ventilovaní majú obvyčajne ústami zavedenú do dýchacích ciest endotracheálnu rúrku a navyše vplyvom sedatív majú ovplyvnené vedomie, liek v rozpustenom stave sa do žalúdka podáva sondou zavedenou cez nosovú dutinu.

Liečba IVM je kontraindikovaná pri precitlivenosti na aktívnu substanciu alebo na niektorú z pomocných látok. V literatúre sa uvádza, že je potrebná opatrnosť pri jeho podávaní u žien v prvom trimestri tehotenstva a u dojčiacich. V takých prípadoch je potrebné individuálne zvážiť riziko priebehu COVID-19 pre matku a riziko ovplyvnenia plodu ivermektínom. Toxicita pri vyšších než schválených dávkach ešte nie je úplne preskúmaná. Zo strednej Európy však je už skúsenosť, keď pacient namiesto predpísanej jednorazovej dávky 12 mg sa predávkoval množstvom 150 mg bez významnejších alebo trvalých následkov.

Keďže sa IVM takmer výlučne metabolizuje v pečeni, pri jej ochorení je relatívne kontraindikovaný. Metabolity sa vylučujú z tela stolicou. Výrobca lieku uvádza, že nie je vhodný u osôb s menšou telesnou hmotnosťou ako 15 kg, ale na druhej strane je najmenej jedna dôveryhodná štúdia s podávaním IVM pri liečbe hlíst aj u detí predškolského a školského veku, kde neboli zaznamenané nezvyčajné vedľajšie účinky ako tie, ktoré sú bežne popisované.

Zvýšená opatrnosť sa odporúča u pacientov s vekom vyšším ako 65 rokov a to v súvislosti s tým, že v tejto vekovej kategórii je možné predpokladať zvýšený výskyt ochorení častých vo vyššom veku a zníženej výkonnosti srdca a obličiek, no najmä pečene.

Čo sa týka vedľajších účinkov, je IVM vo všeobecnosti pomerne dobre znášaný. Popisované sú nevoľnosť a vracanie, účinky na CNS (bolesti hlavy, horúčka závraty, ospalosť, nespavosť, ataxia, únava), tachykardia, vyrážky, svrbenie, edém kože, eozinofília, reakcie z precitlivenosti, zvýšené pečeňové transaminázy a astmatické záchvaty. Toxické účinky IVM na parazity sa vysvetľujú poškodením nervových štruktúr parazitov, čím v tele hostiteľa odumierajú. Dôležité je to, že u cicavcov IVM nepreniká hematoencefalickou bariérou, teda neprechádza z krvi k mozgovým bunkám, preto tam toxicky nepôsobí. Vyššie uvedené vedľajšie účinky sú však zaznamenávané pri liečbe črevných parazitov ivermectínom a predpokladá sa, že časť z nich môže byť vyvolaná usmrtenými telami týchto parazitov.

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.,
hlavný odborník MZ SR pre anestéziológiu a intenzívnu medicínu