

Безпечність часто вживаних безрецептурних препаратів при самолікуванні при COVID-19

Анотація

Під час пандемії COVID-19 значно почастишали випадки самолікування. Поширення оманливої та непевної інформації щодо ефективності певних препаратів або речовин для профілактики та лікування COVID-19 стало основним фактором, що сприяло цьому явищу. Разом зі збільшенням частоти випадків самолікування зросли і супутні ризики, такі як несприятлива взаємодія між препаратами, побічні ефекти, токсичність ліків і маскування симптомів. Самолікування при COVID-19 призвело до зловживання ліками, що в деяких випадках спричинило розвиток летальних побічних реакцій. Важливо, щоб під час цієї пандемії препарати з потенційною клінічною ефективністю проти COVID-19 були належним чином вивчені щодо їх ефективності, безпеки та моніторингу. Метою цього огляду є опис наявних доказів ефективності, безпеки та моніторингу препаратів і речовин, які часто використовуються для самолікування пацієнтами з COVID-19 (гідроксихлорохін, нестероїдні протизапальні препарати, івермектин, азитроміцин, вітаміни, аспірин та діоксид хлору) з метою адекватної оцінки їх ризиків, безпечності використання, стратегії моніторингу, а також для підкріплення концепції, що ці речовини не повинні використовуватися для самолікування і потребують призначення лікарем.

Резюме

Безпечність часто вживаних препаратів і речовин для самолікування при COVID-19

Поширення інформації про потенційні методи лікування COVID-19 спонукало людей до самолікування та нараження себе на такі ризики, як несприятлива взаємодія між ліками, побічні ефекти, резистентність до антибіотиків та встановлення неправильного діагнозу. Тому існує необхідність переглянути медичну літературу задля оцінки безпеки та ефективності лікарських засобів і речовин, які зазвичай використовуються населенням для лікування та профілактики інфекції SARS CoV-2. У цьому огляді ми розглянемо препарати, які часто використовуються для самолікування та широко рекламуються, такі як івермектин, гідроксихлорохін, діоксид хлору, азитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати тощо. З метою сприяння відповідальному використанню цих медичних засобів для кожного з них буде надано стислий опис препарату та його механізм дії, а також короткий опис ефективності та безпеки при COVID-19.

Вступ

Пандемія COVID-19 сприяла безвідповідальному самолікуванню через індивідуальний страх заразитися вірусом, обмежений доступ до медичних послуг і масове оприлюднення оманливої або непідтвердженої інформації. Самолікування – це форма лікування, яка, якщо до неї ставитися відповідально, може допомогти

зменшити навантаження на систему охорони здоров'я та полегшити симптоми у пацієнтів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає відповідальне самолікування як практику, за якої люди лікують симптоми своєї хвороби за допомогою лікарських засобів, які схвалені та доступні без рецепта, мають підтверджені дані про безпеку, належної якості та ефективності та застосовуються за затвердженими показаннями. Однак самолікування в умовах пандемії COVID-19 не може відповідати цим критеріям, оскільки препарати та сполуки, рекомендовані для лікування COVID-19, на сьогоднішній день не мають доведеної ефективності при цьому захворюванні.

На початку пандемії вважалося, що багато препаратів з активністю проти SARS CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром, коронавірус 2) *in vitro* та *in vivo* мають також і клінічну ефективність при COVID-19. Наприклад, гідроксихлорохін і хлорохін можуть мати побічні ефекти, потенційно небезпечні для життя, у випадках відсутності ретельного дозування та контролю використання. Спочатку вони були дозволені та рекомендовані до застосування FDA (Управлінням з контролю за харчовими продуктами та медичними препаратами) та іншими регуляторними органами та рекомендаціями до використання у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 через обнадійливі дані *in vitro* та результати невеликих неконтрольованих досліджень. Проте, оманлива інформація про їхню ефективність спонукала людей до самолікування такими препаратами, що наразило їх на нечасті, але потенційно смертельні побічні ефекти і ускладнення, такі як шлуночкова аритмія, печінкова недостатність та серйозні шкірні побічні реакції (висипання від ліків з еозинофілією та системними симптомами, синдром Стивена-Джонсона). Тим не менш, у світлі серйозних серцево-судинних побічних ефектів (подовження інтервалу QT, аритмії torsades de pointes, раптова смерть) та відсутності доказів ефективності у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, таких як RECOVERY та Solidarity, ці дозволи було скасовано.

Самолікування є проблемою громадської охорони здоров'я, оскільки воно має потенційні ризики, такі як розвиток побічних реакцій на ліки (ПРА), виникнення несприятливої взаємодії між препаратами (взаємодія препарат-препарат, ВПП), резистентності до антибіотиків, токсичність препарату, неправильний вибір ліків і маскування симптомів, деякі з яких можуть мати летальні ускладнення, як обговорювалося вище. Було встановлено, що поширеність самолікування для профілактики та лікування COVID-19 становила 33,9% серед госпіталізованих дорослих із COVID-19 та <4–88% у загальній популяції. Також були проаналізовані причини самолікування у пацієнтів із COVID-19. Основними причинами самолікування були швидкість розвитку захворювання, затримки в отриманні лікарняних послуг, відстань до закладу охорони здоров'я та близькість до аптеки, а найчастіше використовуваними препаратами були вітамін С або полівітаміни та протималарійні препарати, які були переважно куплені в аптеках. І навпаки, Qispe-Sañari та ін. у перехресному багатоцентровому дослі-

дженні виявили, що основними препаратами, які використовувалися для самолікування при COVID-19, були ацетамінофен, ібупрофен, азитроміцин, пеніцилін, антиретровірусні засоби та гідроксихлорохін. Ці медикаменти застосовувалися для лікування різноманітних симптомів, включаючи лихоманку, втому, кашель, чхання, біль у м'язях, закладеність носа, біль у горлі, головний біль та утруднене дихання.

Крім того, існують докази того, що пандемія COVID-19 збільшила кількість повідомлень про побічні реакції, пов'язані з самолікуванням. Наприклад, Gras та ін. порівняли повідомлення про побічні реакції, пов'язані із самолікуванням, у базі даних фармаконагляду Франції у 2020 році з попереднім роком, де вони виявили, що 3,7 % повідомлень про побічні реакції у 2020 році були пов'язані із самолікуванням, порівняно з 1,6 % у 2019 році, демонструючи вищу частку помилки в лікуванні в період COVID-19. Також кілька інших досліджень продемонстрували високу поширеність самолікування під час пандемії; Ashara та ін. виявили, що поширеність випадків самолікування серед студентів-медиків та персоналу центрів третинної медичної допомоги складала 50,4 %. З цих пацієнтів 50 % купували ліки або речовини безпосередньо в аптеці, і найчастіше використовуваними сполуками були парацетамол, вітамін С, цинк, полівітаміни, вітамін D, азитроміцин, сироп від кашлю та ібупрофен. Кілька інших досліджень на основі опитувальників продемонстрували подібні результати при розгляді найчастіше використовуваних препаратів для самолікування при COVID-19; це були анальгетики, протизапальні засоби, антибіотики (азитроміцин), івермектин, хлорохін та вітаміни.

Однак деякі інші речовини, такі як діоксид хлору, також стали популярними під час пандемії COVID-19, особливо в Латинській Америці. На початку пандемії діоксид хлору, дезінфікувальний засіб для очищення стічних вод, рекламували як «чудодійний засіб» від COVID-19 і навіть було схвалено в деяких країнах для лікування та профілактики COVID-19. Однак вплив цієї речовини у високих дозах викликає пригнічення роботи щитоподібної залози, пошкодження ДНК і нейротоксичність. Soriano-Moreno та ін. провели перехресне дослідження для оцінки поширеності використання та факторів, що сприяли споживанню діоксиду хлору. З 3610 дорослих учасників із Перу вони виявили поширеність використання діоксиду хлору для профілактики та лікування COVID-19 як 8 % і 16 % відповідно, що вказує на те, що діоксид хлору є речовиною, яка використовується для самолікування при COVID-19 досить широко.

Нещодавно проведений систематичний огляд практик самолікування для профілактики або лікування COVID-19 показав, що найчастіше використовуваними ліками були антибіотики, хлорохін або гідроксихлорохін, вітаміни або добавки, івермектин та ібупрофен. В інших високоякісних дослідженнях також повідомлялося про інші препарати, такі як аспірин. Базуючись на результатах досліджень, згаданих раніше, метою цього огляду є описати наявні докази щодо ефективності, безпеки та моніторингу препаратів і речовин, що часто використовуються для самолікування у пацієнтів із COVID-19 (гідроксихлорохін, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), івермектин, азитроміцин, вітаміни, діоксид хлору, аспірин), для того, щоб адекватно охарактеризувати їхні ризики, безпечне використання, стратегії моніторингу та підкріпити кон-

цепцію, що ці речовини не повинні використовуватися для самолікування та потребують рецепта лікаря.

Препарат, який використовується для самолікування при COVID-19

ГІДРОКСИХЛОРОХІН

Гідроксихлорохін – це хімічно синтезований лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, який належить до класу 4-амінохінолінів і наразі використовується для лікування кількох аутоімунних захворювань; зокрема системного червоного вовчка (СЧВ), де він показав свою найбільшу ефективність. Цей препарат також має протималарійну, протизапальну, протиінфекційну та імуномодулювальну дію. Більшість механізмів дії гідроксихлорохіну пояснюється його властивостями як слабого луга та високоліпофільної сполуки, що дозволяє йому проникати в лізосоми, ендосоми та аутофагосоми, підвищуючи їх рН і тим самим перешкоджаючи функції везикулярних ферментів (перетворення гемму на гемозоїн у малярійного паразита, втручання в процесинг і презентацію антигену, пригнічення злиття вірусу та мембрани клітини). Підвищення рН, викликане гідроксихлорохіном в ендосомі, що містить МНСII (головний комплекс гістосумісності II), запобігає відсіканню інваріантного ланцюга і, таким чином, утворенню комплексу МНСII/пептид (зазвичай лише з антигенами з низькою спорідненістю, такими як аутоантигени), що зрештою призводить до перешкоджання вивільненню цитокінів, активації В-клітин та індукції апоптозу аутореактивних Т-клітин. Нещодавно гідроксихлорохіну також було приписано пригнічення передачі сигналу toll-подібного рецептора. Враховуючи його протизапальні та потенційні противірусні властивості, здавалося раціональним оцінити дію цієї сполуки проти SARS CoV-2. Дослідження *in vitro* показали, що хлорохін і гідроксихлорохін можуть перешкоджати проникненню SARS CoV-2 у клітину.

Ефективність при COVID-19. Завдяки доказам противірусної активності гідроксихлорохіну та хлорохіну проти SARS CoV-2 *in vitro*, з'явилася кілька клінічних випробувань щодо їх застосування при COVID-19, хоча вони й мали суперечливі результати. Нещодавній мета-аналіз розглянув лише сліпі плацебо-контрольовані РКД (рандомізовані контрольовані дослідження) для оцінки ефективності та безпеки гідроксихлорохіну для профілактики та лікування COVID-19. Гідроксихлорохін як препарат до- та постконтактної профілактики не продемонстрував зниження ризику інфікування SARS CoV-2; як препарат для лікування амбулаторних пацієнтів, цей препарат не продемонстрував зниження ризику госпіталізації або смерті, а окремі результати не показали клінічної користі. Що стосується гідроксихлорохіну для лікування госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, в дослідженнях не було виявлено різниці в тривалості перебування в стаціонарі та не зменшувався ризик ШВЛ у пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, порівняно з плацебо. Крім того, мета-аналіз РКД, що оцінював ефект застосування азитроміцину та гідроксихлорохіну при лікуванні госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, виявив, що азитроміцин з гідроксихлорохіном або без нього не впливає на смертність або на потребу в ШВЛ.

Безпека та моніторинг. Гідроксихлорохін, як правило, є безпечним препаратом; однак він є субстратом для CYP2 C8,

СУР3А4/5 і СУР2D6; тому він здатний до багатьох фармакокінетичних взаємодій, деякі з яких призводять до клінічно значущих взаємодій між препаратами. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, біль у животі та діарея, є основними побічними реакціями, пов'язаними з гідроксихлорохіном; тому його рекомендується приймати під час їди. Повідомлялося також про рідкісні випадки підвищення показників функції печінки (LFT) і фульмінантної печінкової недостатності. Кардіотоксичність може виникати внаслідок хронічного впливу гідроксихлорохіну як наслідок його впливу на функцію лізосом, що призводить до накопичення глікогену та фосфоліпідів. Крім того, були описані гострі порушення провідності, оскільки гідроксихлорохін блокує I_{Kr} (швидкий компонент уповільненого випрямляючого калієвого потоку) серцевого потенціалу дії через інгібування калієвого каналу Kv 11.1, що призводить до аритмії torsades de pointes. Ці аритмії були основною проблемою на початку пандемії, оскільки багато препаратів із потенціалом подовження інтервалу QT застосовувалися одночасно. Крім того, індукована гідроксихлорохіном лізосомальна дисфункція також призводить до накопичення ліпофусцину, який є токсичним для фоторецепторів та епітеліальних клітин сітківки, що спостерігається при очній токсичності, спричиненій гідроксихлорохіном.

Була взята до уваги екстрапольована інформація про лікування гідроксихлорохіном при СЧВ щодо моніторингу під час тривалого прийому препарату. Важливо враховувати, що добова доза гідроксихлорохіну >5 мг/кг (реальної ваги); хронічна хвороба нирок 3, 4 або 5 стадії; кумулятивна доза >600–1000; і ад'ювантна терапія тамоксифеном є факторами ризику для розвитку очної токсичності, і їх необхідно брати до уваги при призначенні лікування. Базове офтальмологічне обстеження слід проводити протягом перших 6 місяців лікування. У разі хронічного захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв дозу необхідно відрегулювати до максимальної 3 мг/кг. Що стосується міопатій або кардіоміопатій, слід вимірювати рівні креатинінкінази та лактатдегідрогенази перед початком лікування та кожні 3–6 місяців. Слід також контролювати м'язову силу та сухожилкові рефлексії. Моніторинг гострого лікування гідроксихлорохіном має включати оцінку факторів ризику подовження інтервалу QT, таких як електролітні відхилення, ниркова недостатність, структурне захворювання серця та одночасне застосування інших препаратів з відомим ризиком подовження інтервалу QT.

ІВЕРМЕКТИН

Івермектин – це протипаразитарний препарат, який широко використовується в повсякденній клінічній практиці. Під час пандемії він продемонстрував інгібіторні властивості щодо реплікації SARS CoV-2, а також щодо інших вірусів. Вважається, що його механізм дії полягає у зв'язуванні та дестабілізації α/β 1-гетеродимера імпорину (IMP), таким чином запобігаючи зв'язуванню IMP α / β 1 з вірусним білком і його потраплянню в ядро. Це може підвищити кліренс вірусу і, таким чином, зменшити ймовірність розвитку інфекційного процесу. Це був один із найбільш згадуваних препаратів під час пандемії через його противірусний потенціал, з численними результатами в детальних дослідженнях, які, як пра-

вило, проводилися з невеликими популяціями та в нестандартизованих схемах лікування.

Ефективність при COVID-19. Стусіані та ін. опублікували у своєму мета-аналізі, що не було відмінностей у рівнях смертності між групою лікування івермектином і контрольними групами (нижчий рівень достовірності). У пацієнтів із серйозними супутніми захворюваннями (3 звіти, 304 пацієнти) застосування івермектину значно знизило смертність, порівняно з контрольною групою. Що стосується прогресування захворювання (до тяжкої пневмонії, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і штучної вентиляції легень), результати були такими ж. Ці докази обмежені, і приблизно 36 % досліджень мали високу ймовірність упередженості оцінок. Систематичний огляд літератури показав, що івермектин може впливати на зниження смертності та кліренсу вірусу. Однак терапевтичні режими в різних дослідженнях значно відрізнялись і мали важливі обмеження методологічного дизайну.

Кокранівський огляд оцінив ефективність і безпеку івермектину, порівняно зі стандартним лікуванням, плацебо або будь-яким іншим перевіреним втручанням для людей із COVID-19, які отримують стаціонарне чи амбулаторне лікування, а також для профілактики інфекції SARS CoV-2. На підставі наявних доказів автори дійшли до висновку, що вони не впевнені в ефективності та безпеці івермектину для лікування або профілактики COVID-19. Деякі експериментальні дослідження на моделях мишей показують, що зрештою суміш ремдесивіру та івермектину може мати синергетичний ефект у веденні пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2. Втім, ми сподіваємося побачити деякі результати мета-аналізу, що вивчає вплив івермектину на популяцію.

Безпека та моніторинг. Padrozo та ін. проаналізували в невеликій групі особливості самолікування у медичних працівників з діагнозом COVID-19. При аналізі групи, яка приймала івермектин, вони виявили, що не було статистично значущих відмінностей у клінічній тяжкості перебігу захворювання; однак біль у животі, діарея та зміни смаку були частішими у тих, хто отримував кілька доз цього препарату.

У дослідженні, проведеному Popp та ін., дані про наявність побічних реакцій через 10, 14 і 28 днів не були переконливими. Mohan та ін. у своєму дослідженні зафіксували частоту абдомінального болю в 11,2 %; вони не виявили серйозних побічних ефектів при дозах 12 і 24 мг івермектину. Стусіані та ін. у своєму мета-аналізі описують приблизну частоту від 1 % до 2 %.

При застосуванні івермектину рекомендується контролювати шкірні реакції, а також запаморочення, атаксію, сплутаність свідомості, тахікардію, ортостатичну гіпотензію та підвищення трансаміназ.

FDA та інші установи, відповідальні за нагляд за лікарськими засобами, наразі рекомендують не використовувати препарат за цим показанням, доки не будуть доступні переконливі дані досліджень, які б підтверджували цю рекомендацію.

АЗИТРОМІЦИН

Макроліди – це бактеріостатичні засоби, похідні *Streptomyces erythreus*. Азитроміцин – напівсинтетичне похідне еритроміцину, перший макролід. Він діє шляхом оборотного зв'язування з 50-ю субодиницею бактеріальної рибосоми, перешкоджаючи транс-

локації молекул tРНК на рибосомі з акцепторного сайту до пептидного сайту, що призводить до порушення синтезу білка.

Ефективність при COVID-19. Антибактеріальна дія азитроміцину сприяла його використанню при інфекції COVID-19; однак дослідження не продемонстрували його ефективності, принаймні при монотерапії. Пошкодження альвеол унаслідок інфекції SARS CoV-2 призводить до підвищення ризику бактеріальної коінфекції; у таких випадках існують міжнародні рекомендації (Національний інститут охорони здоров'я та догляду, Американське торакальне товариство та Американське товариство інфекційних захворювань), які рекомендують використання антибіотиків, враховуючи мікробіологічні та клінічні дані для скерування відповідної терапії. Використання антибіотиків, таких як азитроміцин, не рекомендується, якщо немає доказів бактеріальної пневмонії.

Крім антибактеріальної дії азитроміцин має імуномодулюючий ефект. Дослідження *in vitro* показали, як азитроміцин впливає на різноманітні механізми запалення, включаючи сигнальні білки ERK $\frac{1}{2}$ (кіназа, що регулюється позаклітинним сигналом) і NF- κ B (підсилювач легкого ланцюга ядерного фактора каппа-активованих В-клітин), що беруть участь у виробленні цитокінів, які є одним із ідентифікованих факторів, пов'язаних із смертністю від COVID-19. На сьогоднішній день немає доказів протівірусної активності азитроміцину проти SARS CoV-2, на відміну від інших вірусів, таких як Ебола або Зіка. З початку пандемії деякі дослідження повідомляли про значне зниження вірусного навантаження при короткому курсі лікування (3–6 днів) азитроміцином 500 мг на день у перший день і 250 мг на день в комбінації з гідроксихлорохіном. Однак, ці дослідження мали проблеми з рандомізацією, малі вибірки, а також методологічні підводні камені, які могли спотворити результати. Систематичний огляд навіть виявив збільшення смертності на 7 % у пацієнтів, які отримували обидва препарати в нерандомізованих дослідженнях. Незважаючи на всі біологічні ефекти, пов'язані з азитроміцином, дослідження не продемонстрували його ефективності окремо або разом з протималарійними препаратами у зменшенні потреби в кисневій терапії, лікування у відділенні інтенсивної терапії, тривалості госпіталізації або рівня смертності, пов'язаних з COVID-19.

Безпека та моніторинг. Однією з головних причин для занепокоєння є ризик подовження інтервалу QTc, визначений у більшості досліджень як високий при значеннях >500 мс або подовження QT більш ніж на 60 мс від вихідного рівня. З початком пандемії зростає кількість повідомлень про серцево-судинні побічні ефекти, включаючи подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії, навіть при інших захворюваннях ніж COVID-19, що призвело до скасування екстреного дозволу FDA на використання таких препаратів, як гідроксихлорохін і азитроміцин, при COVID-19. Дослідження показують, що існує значно підвищений ризик подовження інтервалу QTc при використанні азитроміцину в комбінації з гідроксихлорохіном протягом перших 4 днів лікування, порівняно з монотерапією, що супроводжується значним вкороченням інтервалу QTc після припинення лікування. Крім того, ризик летальних серцевих ускладнень (TdP, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або зупинка серця) асоціюється з комбінацією азитроміцину та гідроксихлорохіну із підвищенням середнього ризику тяжкої аритмії на 12,27 %; однак популяція з ішемічною хворобою серця та застій-

ною серцевою недостатністю має вищий ризик. Ретроспективне дослідження показало, що ризик TdP становив 0,4 % у 251 пацієнта з COVID-19, що набагато вище, ніж при прийомі інших добре відомих препаратів, що подовжують QTc, які мають ризик 0,1 %, наприклад, соталол. Існує неоднорідність вихідних характеристик відібраних пацієнтів, і не всі фактори ризику, які сприяють подовженню інтервалу QTc, були враховані в аналізі всіх досліджень (стать, хронічні захворювання, вік, електролітні зміни, генетичний фактор), таким чином, ризик у певних популяціях досі невідомий, наприклад, молодші пацієнти можуть мати менший ризик через низьку поширеність структурних захворювань серця, порівняно зі старшими. Навпаки, азитроміцин сам по собі не виявив значного ризику цих ускладнень, що свідчить про важливість взаємодії лікарських засобів у вимірюванні загального ризику подовження інтервалу QT. У світлі цих доказів доцільно підтримувати ретельний електрокардіографічний моніторинг при застосуванні азитроміцину в комбінації з гідроксихлорохіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT. Слід взяти до уваги, що подовження QTc важче оцінити у випадках, коли спостерігається також супутнє подовження QRS; як і у випадку протималарійних засобів, у цих випадках в певних групах було вирішено вимірювати інтервал JTc від точки J на початку сегмента ST до кінця зубця T, корелюючи показник 410 мс з 500 мс інтервалу QT.

Інші побічні ефекти, пов'язані з терапією азитроміцином, включають розлади шлунково-кишкового тракту, гепатотоксичність і реакції гіперчутливості, але жоден з них не був актуальним при лікуванні COVID-19.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

НПЗЗ широко використовуються в усьому світі для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, а також для лікування ноцицептивного болю, а іноді як жарознижувальний засіб. Механізм їх дії полягає в інгібуванні циклооксигенази (ЦОГ) 1 і 2, також відомої як простагландинова ендопероксидсинтетаза, їх селективність щодо ізоформи ферменту визначається в основному їх хімічною структурою. У результаті знижується вироблення простагландинів і тромбоксану A2 при синтезі арахідонової кислоти.

Синтез простагландинів був пов'язаний із прозапальною активністю SARS CoV-2, а також з його проникненням у клітини хазяїна та реплікацією вірусу. Кілька дослідників повідомляли про взаємодію рецепторів простагландинів, таких як EP4 (рецептор 4 простагландину E2), асоційованих зі зв'язуванням клітинної поверхні з імуноглобулінами. У той же час інфекція SARS CoV-2 показала значне збільшення синтезу та експресії ЦОГ-1 і ЦОГ-2, а також активізацію виробництва PGE2 у мононуклеарних клітинах. І навпаки, спостерігався вплив на вроджену імунну відповідь.

Ефективність при COVID-19. Дебати щодо того, чи підвищують НПЗЗ (особливо ібупрофен) сприйнятливості до зараження SARS CoV-2, обговорювалися з початку пандемії. Деякі дані виявили посилення експресії рецепторів АПФ2 (ангіотензинперетворювального ферменту), а також маскування таких симптомів, як лихоманка. Однак численні регуляторні органи не дали рекомендацій щодо цього через відсутність переконливих доказів.

Lund та ін. провели популяційне когортне дослідження, аналі-

зуючи вплив застосування НПЗЗ на пацієнтів із позитивним результатом SARS CoV-2. У відповідних аналізах лікування НПЗЗ не було пов'язане зі смертністю, ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, штучною вентиляцією легень або замісною терапією нирок. Деякі обмеження дослідження можуть бути пов'язані з використанням НПЗЗ для лікування ранніх симптомів SARS CoV-2, а також з відсутністю інформації про призначений терапевтичний режим і його дотримання. Кілька мета-аналізів показали, що використання НПЗЗ, включаючи ібупрофен, не підвищує ризик серйозних ускладнень, таких як тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), госпіталізація, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та смерть у пацієнтів як з підтвердженою, так і з підозрою на інфекцію SARS CoV-2.

Безпека та моніторинг. У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні використання НПЗЗ асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку гострого ураження нирок у пацієнтів із COVID-19. Однак важливо відмітити, що деякі з них також отримували по кілька антибіотиків, таких як ванкоміцин, піперацилін/тазобактам та аміноглікозиди, зі значним ризиком нефротоксичності.

Ризик ураження шлунково-кишкового тракту пов'язаний із механізмом дії НПЗЗ, і, як правило, вищі дози пов'язані з вищим ризиком таких ускладнень. Ураження шлунково-кишкового тракту трапляються навіть при прийомі селективних інгібіторів ЦОГ-2. При лікуванні COVID-19 це не може бути серйозним недоліком, оскільки очікувана тривалість лікування не перевищуватиме від кількох днів до кількох тижнів. Однак пацієнти зі значними супутніми серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ожирінням, неконтрольованим діабетом, ішемічною хворобою серця або ішемічним інсультом) можуть бути не найкращими кандидатами для використання цього препарату.

Щодо призначення НПЗЗ у загальному було надано рекомендації, екстрапольовані з традиційних сценаріїв. Контролюйте дозу препарату для пацієнта та супутні захворювання (наприклад, ожиріння, неконтрольований цукровий діабет, серцево-судинні захворювання), а також сироватковий креатинін, азот сечовини, формулу крові та рівень трансаміназ (іноді підвищені у пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2). Також рекомендується не застосовувати лікування НПЗЗ протягом тривалого періоду.

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

Як і у випадку з НПЗЗ, використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) широко обговорюється, в принципі, через ризик коагулопатії через ендотеліальну дисфункцію та тромбоз мікросудин, які можуть виникнути у людей з інфекцією SARS CoV-2. АСК пов'язують зі зниженням частоти атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD) при використанні для первинної профілактики; однак це навряд чи буде клінічно значущим, враховуючи збільшення ризику кровотечі. Що ще важливіше, ефект від лікування аспірином не збільшується, як багато припускають, із збільшенням ризику ASCVD.

Ефективність при COVID-19. Існує багато досліджень із різними результатами, що проводились з метою підтвердження зв'язку використання АСК із захворюваністю та смертністю пацієнтів із COVID-19; однак розмір популяції, характеристики госпіталізації пацієнтів під час надання медичної допомоги та використан-

стання інших ліків можуть зрештою обмежувати використання результатів цих досліджень.

Kow та Hassan опублікували мета-аналіз, у якому вони повідомили про зниження ризику тяжкої форми COVID-19 при застосуванні аспірину, порівняно з відсутністю лікування (зведене співвідношення шансів=0,50; 95 % довірчий інтервал=0,32–0,77). Мета-аналіз, проведений Ritika та Anoop, виявив, що співвідношення шансів становить 0,70 (0,63, 0,77), що вказує на меншу ймовірність смерті пацієнтів із COVID-19 у групі аспірину, порівняно з групою без аспірину. Однак ефект 0,00 (–0,04, 0,04) не підтверджувався після виключення з розрахунків нетипових пацієнтів.

Навпаки, Sahai та ін. провели описовий аналіз, у якому вони повідомили, що використання низьких доз АСК не мало значного впливу на смертність, порівняно з тими, хто не приймав цей препарат (13,3–15,3 %, $p=0,53$); однак, використовуючи комбіновану тромботичну кінцеву точку ІМ (інфаркт міокарда), ВТЕ (венозні тромбоемболії) та тромботичний інсульт, аспірин був пов'язаний із більшою кількістю тромботичних подій (9,3 % при прийомі аспірину проти 2,8 % без аспірину; $p=0,005$).

Хоча численні дослідження стверджують, що немає істотного впливу на смертність при прийомі АСК, існують і інші докази, тому важливо продовжувати оцінювати вплив цього типу препаратів на результати перебігу COVID-19.

Безпека та моніторинг. Хоча існує зовсім небагато досліджень, які аналізували безпеку АСК у пацієнтів із SARS CoV-2, важливо пам'ятати, що цей стан зазвичай супроводжується не лише тромботичними подіями, а й кровотечею та тромбоцитопенією, тому ризик кровотечі слід завжди враховувати. Подібним чином, пацієнтам із серцево-судинними тромботичними подіями, які потребують як антикоагулянтної, так і антитромбоцитарної терапії, АСК слід застосовувати з обережністю.

ВІТАМІНИ (АСКОРБІНОВА КИСЛОТА)

Вітамін С був запропонований для лікування респіраторних інфекцій з моменту його виділення в 1930-х роках, і з цієї причини він також був одним із найчастіше використовуваних препаратів під час пандемії. Останні дослідження показують, що аскорбінова кислота може послабити патологічні реакції в мікроциркуляторному руслі. Деякі дослідження показали, що інфузія аскорбінової кислоти покращує капілярний кровотік і реакцію мікросудин та артерій на вазоконстриктори у піддослідних тварин.

Вітамін С є гідрофільною речовиною, що обмежує його проходження шляхом простої дифузії. Поглинання, розподіл і елімінація здійснюються родиною білків натрій-залежного переносника вітаміну С (SVCT), які спільно транспортують іони натрію та аскорбат (ASC).

Завдяки своєму антиоксидантному, імуномодулювальному та вторинному протизапальному механізму вітамін С може стати фармакологічною стратегією лікування пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2.

Ефективність при COVID-19. Існує лише кілька клінічних досліджень, які вивчали вплив аскорбінової кислоти на смертність пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2. Ці дослідження, які були виконані, мають численні обмеження, а також невелику досліджувану популяцію.

Tomas-Irriguible і Bielsa-Berrocal зафіксували, що найкритичніші пацієнти, госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, мали низький або такий, що неможливо визначити, рівень вітаміну С у сироватці крові. Однак, через обмеженість цих досліджень, автори рекомендують проведення подальших досліджень, щоб підтвердити дані при цій патології. Деякі дослідження, проведені в Китаї та Фінляндії, показали, що використання високих доз вітаміну С може зменшити тривалість респіраторних симптомів, таких як кашель, втома та задишка, а також сприяти збільшенню співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Thomas та ін. провели відкрите рандомізоване факторне дослідження з використанням вітаміну С; однак після проміжного аналізу дослідження було припинено через відсутність користі.

Наразі ще розробляються протоколи, що аналізують результати застосування аскорбінової кислоти та вітаміну D.

Безпека та моніторинг. Серед побічних ефектів, зареєстрованих при застосуванні високих доз аскорбінової кислоти, є гостре пошкодження ниркових каналців і оксалатна нефропатія, тому було б доречно контролювати пацієнтів із супутнім захворюванням нирок або з кількома факторами ризику, пов'язаними з пошкодженням нирок.

Також повідомлялося про ризик гемолізу в пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в анамнезі.

ДІОКСИД ХЛОРУ ТА ПОХІДНІ ХЛОРУ

Діоксид хлору (ClO_2) та інші похідні хлору використовуються як дезінфікуювальні засоби в багатьох сценаріях через їхні сильні окислювальні властивості. ClO_2 зазвичай походить із хлориту натрію, змішаного з водним розчином інших кислот. Інактивація та денатурація багатьох білків призводить до пошкодження органічних сполук, включаючи інактивацію вірусу. Доведено, що ClO_2 інактивує бактеріальні віруси через взаємодію з білками вірусного капсиду без значного пошкодження матеріалу РНК. Відтоді була висунута гіпотеза, що ClO_2 взаємодіє із залишками амінокислот, головним чином цистеїну, тирозину, триптофану, гістидину, гідроксипроліну та проліну з меншою швидкістю. Наприклад, антимікробна активність проти вірусу грипу була пов'язана з денатурацією гемаглютиніну через залишок триптофану, що перешкоджає його здатності зв'язуватися з рецепторами. SARS CoV-2 містить подібний білок із 54 залишками тирозину, 12 триптофану та 40 залишками цистеїну.

Щоб бути ефективним, ClO_2 повинен використовуватися у водному розчині, тому використання зволоженого газу також може інактивувати частки вірусів у навколишньому середовищі. Існують методи дезінфекції, які використовують розпилені розчини ClO_2 для досягнення швидшого розсіювання без досягнення граничних значень, 0,1 ppm TWA та 0,3 ppm STEL.

Ефективність при COVID-19. Наявність SARS CoV-2 у ротовій порожнині та верхніх і нижніх дихальних шляхах веде до біологічної правдоподібності версії того, що дезінфекція носової та ротової порожнин шляхом прямого нанесення ClO_2 може зменшити вірусне навантаження. Його дезінфікуювальні властивості привели до

значного поширення реклами продуктів, що містять ClO_2 , для профілактики та лікування COVID-19 при пероральному або парентеральному введенні. Кокранівський огляд антимікробних рідин для полоскання рота та назальних спреїв, які застосовували пацієнти з підозрюваною або підтвердженою інфекцією COVID-19, виявив відсутність клінічних доказів ефективності цих підходів, відсутність серйозних наукових досліджень щодо цих продуктів, відсутність інформації про зміни вірусного навантаження у пацієнтів, частоти позитивних результатів тесту на COVID-19 або інфекції, а також побічних ефектів, таких як аносмія, зміни локального мікробіому в ротовій порожнині, носовій порожнині або глотці.

Окисні властивості ClO_2 можуть впливати на альвеоли людини; у достатній кількості ClO_2 може зменшити вміст глутатіону та інших антиоксидантів, взаємодіючи безпосередньо з епітеліальними клітинами, що призводить до пошкодження легенів, коли дозволені граничні значення концентрації ClO_2 перевищуються. FDA отримало повідомлення про шлуночкову аритмію, метгемоглобінемію, гемолітичну анемію, пов'язану з дисфункцією печінки, та діарею при прийомі пероральних препаратів ClO_2 .

Безпека та моніторинг. На сьогоднішній день Панамериканська організація охорони здоров'я (ПАО) не рекомендує використовувати діоксид хлору або хлорит натрію перорально або парентерально пацієнтам із підозрою на COVID-19 або з діагнозом COVID-19. Наразі додаткові дослідження не проводяться, ймовірно, через відсутність біологічної правдоподібності або попередніх клінічних доказів, які б підтверджували ефективність речовини у профілактиці чи лікуванні, а також через високий ризик потенційних серйозних побічних ефектів.

Висновок

Самолікування є природною поведінкою у відповідь на складну ситуацію, таку як пандемія COVID-19. Однак самолікування пов'язане з ризиком розвитку побічних реакцій та несприятливої взаємодії між препаратами, тому медичні працівники повинні визнати цю практику та розробити підходи до неї, щоб забезпечити правильне використання ліків. Більшість препаратів, які використовуються для самолікування COVID-19, не мають достатніх доказів ефективності і безпечності, а доступні дослідження мають важливі обмеження. Самолікування було викликано масовим поширенням оманливої інформації на початку пандемії, що супроводжувалося наданням екстрених дозволів регулюючими органами. Засоби масової інформації повинні нести відповідальність за інформацію, яку вони надають про лікування та медичні препарати, а також підтримувати ідею відповідального самолікування та раціонального використання ліків. Необхідно надати широкую інформацію та ознайомити населення з рекламованими препаратами та речовинами для профілактики та лікування COVID-19, з метою уникнення ризиків самолікування.

Підготовлено за матеріалами

<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/20420986221094141>