

Existují možnosti léčby COVID-19 generiky?

Co o infekci víme?

Zatím pořád víc nevíme, než víme, ale nejsme úplně bezbranní. Jsou tu zkušenosti z minulosti se SARS a jsou tu již i poznatky z letošní pandemie.

CO VÍME Z POSLEDNÍ DOBY?

Čínští vědci zjistili, že SARS-CoV-2 váže angiotensin I konvertující enzym 2 (ACE2) renin-angiotensinového systému (RAS) a způsobuje postupně hypokalémii.

Pacienti s COVID-19 byli roztrženi do 3 skupin: těžké hypokalémie, hypokalémie a normokalémie. Cílem studie bylo zjistit vztah mezi hypokalémií a klinickými příznaky, základními příčinami a klinickými důsledky hypokalémie.

Sledováno bylo 175 pacientů s COVID-19 (92 žen a 83 mužů), ve věku 34-54 let. Těžkou hypokalémií bylo postiženo 39 pacientů, 69 mělo hypokalémii a 67 pacientů mělo normokalémii.

Ztráta draslíku močí byla primární příčinou hypokalémie. Korekce hypokalémie

je náročná kvůli neustálé ztrátě ledvinami v důsledku degradace ACE2. Snížení ztrát draslíku močí je dobrou prognózou a může být spolehlivým, včasným a citlivým biomarkerem, který přímo odráží konec nepříznivého účinku na systém RAS.

Proto je dobré uvažovat o suplementaci draslíku stravou, doplňky stravy, léčivý. Určitě má smysl si dát denně jeden banán, pár meruněk (i kompotových) a jako přílohu upřednostňovat brambory a mrkev.

Ztráty draslíku též může způsobit chronická konzumace vysokých dávek alkoholu a kofeinových nápojů, diabetická ketoacidóza, zvracení a průjemy, zvýšené pocení, diuretika (mimo draslík šetřící), laxativa, některá antibiotika, glukokortikoidy, nedostatek folátu, nedostatek hoř-



PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava

čku. Také dlouhé vysoké horečky a práce v horkých provozech. Uvádí se i dlouhodobé podávání lékořice. Takové stavy zcela jistě zhorší průběh infekce.

Jen dodám, že hypokalémie je typická i u dalších virových nákaz: Denge virus, SARS, atd.

Hypokalémie bývá velmi často spojena s hypomagnesimií. Je škoda, že vědci nesledovali i další makro a mikronutrienty u nakažených. Nedostatek hořčíku je spojen s nižšími počty bifidobakterií ve střevě, objevuje se poškození střevní bariéry a vysoká hladina zánětlivých cytokinů TNF a IL-6. Proto doporučujeme i aspoň mírnou suplementaci hořčíkem.

CO VÍME Z MINULÝCH INFEKČÍ SARS?

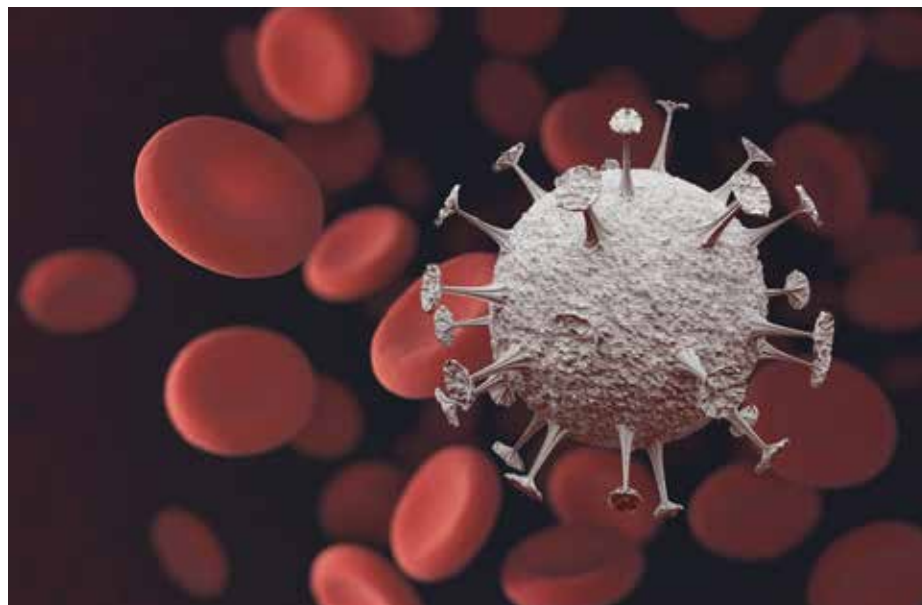
Čínská studie z roku 2004 zjistila hypokalémii a hyperglykémii způsobenou podáváním glukokortikoidů pacientům nakaženým SARS. Změna hladin obou látek byla přímo závislá na podané dávce glukokortikoidu.

METFORMIN

Jiná čínská skupina testovala metformin na jiné virózy in vitro i in vivo (Hepatitidy – HBV, HCV a též HIV). Nalezla velmi dobrou účinnost metforminu, vysvětluje mechanismy účinku a za nejdůležitější označuje zvýšenou citlivost na insulin a posílení antivirální účinnosti interferonu. Ovšem antivirální účinnost metforminu je známa již od roku 1954!

ACE INHIBITORY, ARB BLOKÁTORY

Ale pozor, kardiovaskulární pacienti,





užívající ACE inhibitory (Captopril, Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Imidapril, Cilazapril) mohou mít naopak vyšší hladiny draslíku. Je proto třeba předběžné opatrnosti. Zajímavé je, že u těchto léčiv panuje zatím nejistota, jestli jsou pacienti užívající tato léčiva ohroženi nebo naopak chráněni před viry SARS-CoV-2.

Domnívám se, že je to i proto, že se směšují pojmy ACE a ACE2. Mnoho klinických studií z minulosti potvrdilo, že ACE inhibitory pro léčbu vysokého tlaku krve představují před onemocněním koronaviry spíše ochranu, než hrozbu.

Avšak za podrobnější zmínku stojí kohortová studie provedená v Japonsku v roce 2015. 101 lidí bez terapie (muži / ženy: 40/61), kteří sloužili jako kontroly, a 100 pacientů s hypertenzí (muži / ženy: 42/58), kteří byli léčeni CCB, ACE inhibitorem nebo ARB po dobu delší než 1 rok, užívali amlodipin, nifedipin, enalapril, losartan, kandesartan, valsartan, telmisartan a olmesartan. Pouze skupina užívající olmesartan medoxomil a nikoliv jiná látka zvýšila ACE2 v moči. Nedostatkem studie je, že se jednalo o kohortovou studii, takže skupiny nemusí být srovnatelné. Také se měřila koncentrace ACE2 v moči (je rozpustný). Olmesartan medoxomil by ovšem měl ještě jednu přednost – je silným agonistou VDR receptoru. A to je ten, co secernuje antimikrobiální peptidy. Za zmínku též stojí to, že olmesartan má další účinky, chrání před oxidačními produkty bivalentních iontů (hlavně mědi) a také inhibuje cathepsin S a tím i TGF- β 1. Vyšší hladiny cathepsinu S jsou spojeny s vyššími hladinami CRP a IL6. Vyšší

hladiny cathepsinu S jsou u CVD pacientů spojeny s vyšší mortalitou.

Olmesartan medoxomil také významně snížil hladinu vysoce citlivý TNF- α (hsTNF- α) o 8,9% ($p < 0,02$), interleukin-6 (IL-6) o 14,0% ($p < 0,05$) a monocyto-
cytový chemotaktický protein-1 o 6,5% ($p < 0,01$), naopak nedošlo k žádným významným změnám v placebu (tj. redukce BP). Na konci studie, olmesartan medoxomil plus pravastatin, ale ne placebo plus pravastatin, měl další snížené hladiny hsCRP (21,1%, $p < 0,01$), hsTNF- α (13,6%, $p < 0,01$) a IL-6 (18,0%, $p < 0,01$). Olmesartan snižuje albuminurii u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Po olmesartanu jsou hladiny IL-1 β , IL-4, IL-18, PCT a TGF v séru signifikantně nižší ve srovnání s kontrolní skupinou.

Olmesartan a další ARB byly použity k blokování různých negativních účinků angiotensinu II, včetně srdečního selhání. V tomto ohledu bylo prokázáno, že olmesartan chrání srdce před poškozením zánětem u myokarditidy, mírní akutní experimentální autoimunitní myokarditidu u potkanů a potlačuje cytotoxické poškození myokardu, brání akutní dysfunkci levé komory, snižuje C-reaktivní protein, působí jako antiarytmikum. Ukázalo se také, že olmesartan je užitečný v prevenci nebo oddálení remodelace levé komory a hypertrofie u pacientů s diabetem 2. typu, zmenšuje objem aterosklerotických plaků a představuje mírné snížení rizika cévní mozkové příhody u lidí s vysokým rizikem mozkové mrtvice (cerebrovaskulární příhody). Olmesartan oproti losartanu nezvyšuje hladiny AST.

Olmesartan medoxomil pro nás testovala Universita Pardubice na antibakteriální účinnost v různých koncentracích. Olmesartan medoxomil byl velmi silně účinný proti G+, G-, kvasinkám a plísním. Chová se tedy jako širokospektrá antimikrobiální látka.

Věříme, že se najdou lékaři, kteří budou mít osobní odvahu toto léčivo nakaženým předepsat. Zvláště v případě kardiovaskulárních pacientů. U vysokého tlaku krve je dávkování obvykle jedna tableta denně odpoledne nebo večer, ale domníváme se, že v případě infekce je vhodné dávkování 2x denně (ráno/večer). Biologická dostupnost je okolo 26%, takže je zde prostor na její zvýšení, ale to je v tuto chvíli možné prostě upravit dávkou.

LOSARTAN

Další testovanou látkou je nejstarší ze skupiny sartanů – losartan. Ten byl v minulosti testován a prokazatelně zlepšovat stav plic po naze. Testovalo se hlavně na myších. Dobrou zprávou je, že všechny sartany jsou relativně bezpečné a tak nepředstavují pro pacienty takové riziko, jako v případě antimalarik. Problémem by mohlo být nedávné zjištění FDA o nečistotách (nitrosoaminech) v losartanu, které jsou karcinogenní. Musel by se zcela jistě použít originál nebo generika s nitrosaminy pod limity, které jsou velmi nízké.

CHLOROCHIN / HYDROXYCHLOROCHIN

Jsou nadějnou možností a v současnosti se v USA testují. Při detailnějším studiu mechanismu účinku se dozvíme,

že k maximu účinnosti potřebují zinečnaté ionty (považují se za zinečnaté ionofory), které jsou sice téměř všudypřítomné, ale u části populace mohou chybět a pak by tedy měly být s chlorochinem/hydroxychlorochinem podávány. Uvádí se, že nedostatkem zinku trpí asi 2 miliardy lidí, a to hlavně v jihovýchodní Asii, jižní Africe, Iránu, Egyptě a Turecku. Příčinou bývá nedostatek zinku v půdě a vysoká spotřeba fytátů.

MONOLAURIN A MASTNÉ KYSELINY

Monolaurin je látkou přírodní (kokosový olej, mateřské mléko) a jeho ohromnou předností, mimo bezpečnost, je též široké spektrum účinku. Nejen na bakteriální patogeny, ale i na kvasinky a hlavně viry, přednostně ty s lipidickou obálkou (všechny koronaviry).

Viry pro svou lipidickou obálku loupí jednak v hostitelské buňce a jednak donutí buňku k syntéze lipidů de novo. Zpracování lipidových kapiček triacylglyceridů lipázami uvolňuje volné mastné kyseliny, které mohou podléhat β -oxidaci v mitochondriích, což poskytuje ATP a další meziprodukty pro hostitelskou buňku. Kromě cytosolických lipáz se do degradace lipidů v lipidové kapičce podílí také selektivní autofagie zvaná lipofágie. U monolaurinu se mimo možnost rozpuštění lipidické obálky virů uplatňuje mechanismus inhibice pozdní maturationální fáze v replikačním cyklu. Účinek inhibice závisí na přítomnosti a koncentraci kyseliny laurové.

Zajímavý je účinek volných mastných kyselin s delším řetězcem, než je kyselina laurová (C12), který se od ní hodně odlišuje. Volné mastné kyseliny u některých virových infekcí indukují stresovou odpověď na endoplazmatické retikulum (ER) a downreguluje řetězec IFNAR1 IFN receptoru typu I, což vede k vadné JAK/STAT signalizaci a zhoršené antivirové odpovědi. Kyselina palmitová a olejová jsou nejčastějšími mastnými kyselinami v játrech a dalších tkáních. A to je problém.

Také hodně záleží na koncentraci nenasycených mastných kyselin. Např. v práci z roku 2009 bylo konstatováno, že protizánětlivé vlastnosti rybího oleje mohou být prospěšné při chronickém zánětlivém onemocnění, ale stejné protizánětlivé vlastnosti mohou potlačit zánětlivé

reakce nezbytné pro boj s akutní virovou infekcí. Myši krmené rybím olejem měly o 40 % vyšší úmrtnost a o 70 % vyšší virovou zátěž plic sedmý den po infekci a prodloužené období zotavení po infekci. Tyto výsledky naznačují, že protizánětlivé vlastnosti rybího oleje mohou změnit imunitní odpověď na virovou infekci, což vede ke zvýšené nemocnosti a úmrtnosti. Tato zjištění by mohla vysvětlit masovou nemocnost ve středomoří – Itálii i Španělsku, jejíž obyvatelé mají velmi vysokou spotřebu nenasycených mastných kyselin ve stravě. Příliš mnoho prostě škodí.

FAMOTIDIN (H₂ BLOKÁTOR) – LÉČIVO NA PÁLENÍ ŽÁHY

Pacienti s onemocněními žaludku léčení famotidinem měli prokazatelně nižší úmrtnost (14 %) oproti pacientům užívajícím inhibitor protonové pumpy omeprazol (27 %). Výsledky ovšem prý nebyly statisticky významné. Famotidin by měl inhibovat proteázu odpovědnou za replikaci viru. Nyní probíhá v USA studie na 187 pacientech v kritickém stavu, vyloučení jsou pacienti s onemocněním ledvin. Mírnou nevýhodou je navrhované intravenózní podávání dávek téměř o řád vyšších než v pevné lékové formě pro perorální aplikaci. Na výsledky napjatě čeká celý svět.



PŘÍRODNÍ LÁTKY

Mimo syntetická antivirotika existují přírodní látky ze skupiny triterpenů, které byly v minulosti testovány v účinnosti na různé skupiny virů, a to s velmi dobrými výsledky.

Kyselina oleanolová a ursolová (OA/UA) mají řadu příznivých účinků, jako jsou antivirové, protizánětlivé. OA je relativně netoxická a používá se v Číně pro léčbu lidské hepatitidy. Dále se užívá k terapii herpes infekcí a chřipky.

BETAESCIN

Betaescin je účinnější antivirové činidlo než mnohá komerčně dostupná antivirotika. Aplikace betaescinu zajišťuje rychlé a účinné zotavení z virových infekcí. Antivirová aktivita betaescinu proti CMV (cytomegalovirus) je lepší než Amantadin, 2-Thiouracil, Zidovudin a Acyclovir, tedy komerční antivirové produkty dostupné na trhu. Betaescin je známý svými protizánětlivými a protitokovými aktivitami. Má také hypoglykemické a protizánětlivé účinky. Betaescin je saponin, a tak pomáhá rozpouštět lipidickou obálku virů (kterou mají i koronaviry).

JAK SE TĚŽKÝ PRŮBĚH INFEKCE PROJEVUJE

Za povšimnutí jistě stojí klinický stav pacientů s těžkým průběhem infekce. U většiny se projevuje takto:

- Normální až nízká hladina bílých krvinek
- Zvýšený CRP (vyšší hladiny pozitivně korelovaly s úmrtností)
- Zvýšený feritin
- Zvýšený D-Dimer
- Nízké až velmi nízké destičky
- Zvýšený AST / ALT (pozdější fáze)
- Zvýšený kreatinin (pozdější fáze)
- Normální až zvýšená kyselina mléčná (díky ischemickému stavu ale nemusí nutně znamenat vliv infekce)
- Často zvýšený BNP (Brain Natriuretic Peptide)

ZÁVĚR

Přes regulatorní a občas i politické překážky věříme, že je možné mimo novou vakcínu nakaženým virem COVID-19 pomoci i „klasikou“ v podobě dobře známých a relativně málo toxických molekul. Jak sartany (a zvláště Losartan a Olmesartan medoxomil), tak i metformin a famotidin jsou generika dostatečně dlouho v použití, velmi bezpečná, a tak riziko poškození pacientů je minimální. Za prověření stojí i podávání doplňků stravy s obsahem zinku, hořčiku s B6 a monolaurinu, případně rostlinných extraktů s obsahem triterpenů.