

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.09.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 15.09.2020

© Akademia Medycyny

# Interakcje i powikłania polekowe u pacjentów leczonych z powodu COVID-19, implikacje praktyczne

## *Drug interactions and complications in patients treated for COVID-19, practical implications*

Jarosław Woron<sup>1,2</sup>, Leszek Borkowski<sup>3</sup>, Halina Kutaj-Wąsikowska<sup>4</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM, Kraków

<sup>3</sup> Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa

<sup>4</sup> Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków

<sup>5</sup> Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM, Kraków



### Streszczenie

Pacjenci leczeni z powodu COVID-19 narażeni są nie tylko na konsekwencje infekcji wirusem SARS-CoV-2, ale także na niepożądane działania farmakoterapii. Cięższy przebieg zakażenia dotyczy głównie pacjentów z czynnikami ryzyka, między innymi z wielochorobowością, która jest również czynnikiem ryzyka wystąpienia polekowych objawów niepożądanych oraz interakcji leków. Terapia prowadzona u pacjenta, także w związku ze zmieniającą się dynamicznie farmakokinetyką leków wynikającą ze zmieniającego się stanu klinicznego, musi być odpowiednio zaplanowana, aby nie generowała niepotrzebnych zagrożeń wynikających z błędów medycznych w farmakoterapii. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 277-285.*

*Słowa kluczowe: COVID-19, farmakoterapia, powikłania, interakcje leków*

### Abstract

Patients treated for COVID-19 are exposed not only to the consequences of SARS-CoV-2 infection, but also to adverse effects of pharmacotherapy. A more severe course of infection affects mainly patients with risk factors, including multi-morbidity, which is also a risk factor for drug-induced side effects and drug interactions. Therapy carried out in a patient, also due to the dynamically changing pharmacokinetics of drugs resulting from the changing clinical state, must be properly planned so as not to generate unnecessary risks resulting from medical errors in pharmacotherapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 277-285.*

*Keywords: COVID-19, pharmacotherapy, side effects, drug interactions*

### Wstęp

Pacjenci leczeni z powodu COVID-19 narażeni są nie tylko na konsekwencje infekcji wirusem SARS-CoV-2, ale także na niepożądane działania

farmakoterapii. Cięższy przebieg zakażenia dotyczy głównie pacjentów z czynnikami ryzyka, między innymi z wielochorobowością, która jest również czynnikiem ryzyka wystąpienia polekowych objawów niepożądanych oraz interakcji leków. Terapia prowa-

dzona u pacjenta, także w związku ze zmieniającą się dynamicznie farmakokinetyką leków wynikającą ze zmieniającego się stanu klinicznego, musi być odpowiednio zaplanowana, aby nie generowała niepotrzebnych zagrożeń wynikających z błędów medycznych w farmakoterapii. W tej szczególnej grupie pacjentów należy w miarę możliwości klinicznych stosować jak najmniejszą liczbę leków, ponad wszelką wątpliwość należy prowadzić racjonalną płynoterapię, która może wpływać na zmiany objętości dystrybucji. Racjonalnie i w odpowiednich odstępach czasowych należy podawać diuretyki pętlowe, w szczególności furosemid lub torasemid, bo jego efekt działania diuretycznego jest stabilniejszy i wolniejszy.

Podawanie furosemidu wymusza przerwę 1–2 godziny pomiędzy podaniem kolejnego leku.

Furosemid obniża wyniki ALAT i ASPAT, zawyża mocznik i glukozę w surowicy krwi.

Wymienione produkty lecznicze mogą modyfikować parametry eliminacyjne licznych leków wydalanych drogą nerkową. Bezwzględnie należy monitorować elektrokardiograficznie pacjentów przyjmujących jednocześnie kombinację leków, które mogą wydłużać QTc w zapisie EKG i wykazywać działanie torsadogenne. **Bezwzględnie warto zwrócić uwagę, że niektóre objawy, które mogą sugerować zakażenie wirusem SARS-CoV-2 mogą być indukowane przez leki. Tak dzieje się z zaburzeniem węchu oraz smaku, które nierzadko mają tło polekowe, a nie infekcyjne, co jest istotne z praktycznego punktu widzenia i może wpływać na losy pacjenta [1-8].**

## Hepatopatie indukowane przez chorobę i polekowe

Jedną z głównych przyczyn podwyższenia aktywności enzymów indykatorowych wątroby jest występująca w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 ogólnoustrojowa reakcja zapalna, której towarzyszy wysoka aktywność cytokin prozapalnych. Nie wolno także zapomnieć, że objawy hepatotoksyczności mogą towarzyszyć także sepsie, która jest potencjalnym powikłaniem COVID-19 o ciężkim przebiegu. Nie bez znaczenia jest także zmniejszenie podaży tlenu w przypadku ciężkiego przebiegu choroby, co samo w sobie może być czynnikiem ryzyka hepatotoksyczności, jak również może niekorzystnie wpływać na metabolizm wątrobowy stosowanych u pacjenta leków. Coraz częściej jednak wskazuje się, że przyczyną hepatopatii jest stosowana

farmakoterapia. Dodatkowe czynniki, które mogą wpływać na ryzyko uszkodzenia wątroby zebrano w tabeli I.

Tabela I. Czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19

Table I. Risk factors for liver damage in the course of COVID-19

Zmniejszona podaż tlenu
Nadmierna aktywacja komórek Kupffera
Stres oksydacyjny
Endotoksemia jelitowa
Aktywacja układu współczulnego
Aktywacja kory nadnerczy

Warto przypomnieć, że u pacjentów z COVID-19 objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić w trakcie terapii stosowanymi lekami:

- remdesiwirem,
- lopinawirem/rytonawirem,
- tocyilizumabem,
- baricytynibem.

Oprócz wymienionych leków w mechanizmie idiosynkratycznym wątroby, w rzadkich przypadkach, mogą uszkadzać chlorochina i hydroksychlorochina. Idiosynkratyczne ostre uszkodzenie wątroby może powodować azytromycyna. Objawem klinicznym jest powstanie cholestatycznego zapalenia wątroby w ciągu 1–3 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Wykazano, że uszkodzenie wątroby powodują wszystkie formy interferonu beta, chociaż większość przypadków przebiega bezobjawowo i łagodnie, prezentacja jest na ogół przejściowa z łagodnym wzrostem aktywności aminotransferazy w surowicy, a poziomy fosfatazy alkalicznej w surowicy są zwykle normalne lub minimalnie podwyższone.

Oczywiście uszkodzenie wątroby może być także konsekwencją niekorzystnych interakcji pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami. Z obserwacji klinicznych wynika, że przypadków tych interakcji jest niestety coraz więcej [9-13].

## Nie zawsze pamiętamy o interakcjach leków w politerapii

### ■ DEKSAMETAZON

Kortykosteroidy wykazują liczne efekty farmakodynamiczne, które prowadzą do wystąpienia zarówno efektu przeciwzapalnego, jak i immunoregulacyjnego, które mogą odpowiadać za jego korzystne działanie

u pacjentów z COVID-19. Niestety, w praktyce zapo-  
mina się o licznych interakcjach, w szczególności  
farmakokinetycznych, które w swojej konsekwencji  
mogą prowadzić do wystąpienia powikłań u pacjen-  
tów z COVID-19. Deksametazon odpowiada za  
osłabienie reakcji immunologicznej, upośledza  
wytwarzanie przeciwciał. Podawany z furosemidem  
zwiększa utratę potasu. Silne induktory, np. tipental,  
ryfampicyna lub inhibitory CYP3A4, np. klarytromy-  
cyna czy azolowe leki przeciwgrzybicze, mogą istotnie  
zmieniać stężenia deksametazonu, powodując albo  
osłabienie działania, albo większe ryzyko toksyczno-  
ści. Klasycznym przykładem interakcji, którą wywo-  
ływano i lekceważono w polskich szpitalach leczących  
pacjentów z COVID-19, było jednoczasowe łączenie  
deksametazonu z klarytromycyną. Połączenie to  
w mechanizmie farmakokinetycznym prowadzi do  
wzrostu ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności  
oraz kardiotoxyczności. Nie wolno równocześnie  
zapominać o fakcie, że deksametazon jest induktorem  
CYP3A4, a większość danych wskazuje, że zmniejsza  
on ekspozycję na substraty CYP3A4 o około 20%, co  
może w istotny i niekorzystny sposób modyfikować  
prowadzoną farmakoterapię. Połączenie kortyko-  
steroidów i niedepolaryzujących leków blokujących  
przewodnictwo nerwowo-mięśniowe ma niekorzystny  
wpływ na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, może  
powodować długotrwałe osłabienie mięśni, neuropatię,  
a także miopatię. Interakcje te są obserwowane  
przede wszystkim na OIT, szczególnie u pacjentów  
wymagających dożylnych dużych dawek steroidów  
i wentylacji mechanicznej.

#### ■ REMDESIWIR

Remdesivir (GS-5734) to badany analog nukle-  
otydu, który został udostępniony w USA na podsta-  
wie zezwolenia na stosowanie w nagłych wypadkach  
(EUA) w leczeniu COVID-19 u dorosłych i dzieci  
hospitalizowanych z powodu ciężkiej choroby. Jedną  
z ostatnich aktualizacji jego EUA jest dodatkowe  
ostrzeżenie o potencjalnej interakcji leków z hydrok-  
sychlorochiną i chlorochiną, oparte na danych *in vitro*  
sugerujących, że chlorochina może antagonizować  
aktywację wewnątrzkomórkową i działanie przeciw-  
wirusowe remdesiwiru. Nie zaleca się jednoczesnego  
stosowania remdesiwiru z chlorochiną lub hydrok-  
sychlorochiną. W aspekcie potencjalnych interakcji  
warto przypomnieć, że remdesivir jest substratem dla  
izoenzymów cytochromu P450, takich jak CYP2C8,

CYP2D6 i CYP3A4, a także substratem dla poli-  
peptydów transportujących aniony organiczne 1B1  
(OATP1B1) i transporterów glikoproteiny P (P-gp).  
Wszystko to sprawia, że ryzyko interakcji farmakoki-  
netycznych, jakie mogą wystąpić podczas stosowania  
remdesiwiru jest istotne klinicznie. Nie bez znaczenia  
praktycznego jest fakt, że remdesivir jest metaboli-  
zowany głównie przez hydrolazę *in vivo*. Remdesivir  
wydaje się być wrażliwy na esterazy osoczowe, co  
sugeruje, że esteraza może być odpowiedzialna za  
przynajmniej część metabolizmu remdesiwiru *in vivo*.  
Ponadto wykazano, że u małp rebus remdesivir jest  
szybko rozprowadzany do jednojądrzastych komórek  
krwi obwodowej, gdzie jest przekształcany w aktywny  
metabolit trójfosforanowy nukleotydu. Dane te  
potwierdzają trudne na dzień dzisiejszy do sprecy-  
zowania ryzyko interakcji farmakokinetycznych,  
ponieważ te szlaki metabolizmu i dystrybucji nie są  
zwykle zaangażowane w takie interakcje. Remdesivir  
został opisany jako strukturalnie podobny do alafe-  
namidu tenofowiru, który podlega interakcjom far-  
makokinetycznym z udziałem transporterów, w tym  
transporterów anionów organicznych.

W rezultacie nie można całkowicie wykluczyć  
interakcji farmakokinetycznych bez bardziej szcze-  
gółowych danych i wydaje się rozsądne, aby w miarę  
możliwości zminimalizować liczbę stosowanych  
leków. Oczywistym faktem jest, że remdesivir jest  
lekiem stosowanym u pacjentów z ciężkim prze-  
biegiem COVID-19, a zatem najczęściej pacjentów  
z wielochorobowością, stosujących polifarmakoterapię,  
a wszystkie te czynniki są istotnymi elementami  
zwiększenia polekowej jatrogenizacji. Co więcej,  
remdesivir wykazuje zdolność do inhibicji CYP3A4,  
OATP1B1/1B3, co może w przypadku stosowania leku  
powodować powikłania trudne obecnie do przewi-  
dzenia, jednak – jak już wspomniano – zdarzające się  
w populacji pacjentów o zwiększonym ryzyku powi-  
kłań polekowych. W literaturze opisano interakcję  
z amiodaronem, czego konsekwencją było uszkodzenie  
wątroby, którego objawy ustąpiły po odstawieniu  
remdesiwiru. Nie należy stosować jednoczasowo rem-  
desiwiru z klarytromycyną oraz azolowymi lekami  
przeciwgrzybiczymi z uwagi na znaczny wzrost  
ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby a także  
wydłużenia QTc w zapisie EKG. Remdesivir może  
potencjalnie wchodzić w niekorzystne interakcje  
z deksametazonem, który jest induktorem CYP3A4,  
uczestniczącym w metabolizmie remdesiwiru.

U pacjentów leczonych remdesiwirem nie należy jako leku przeciwgorączkowego stosować metamizolu. Metamizol jest induktorem CYP3A4 i w mechanizmie farmakokinetycznym może zmniejszać poziom remdesiwiru poprzez przyspieszenie klirensu leku. Z tożsamyh przyczyn remdesiwiru nie należy kojarzyć z barbituranami, karbamazepiną i rifampicyną. U pacjentów, u których podjęto decyzję o stosowaniu remdesiwiru należy minimalizować w miarę możliwości stosowanie innych leków. Informacje o profilu bezpieczeństwa remdesiwiru są coraz bardziej szczegółowe. Do niedawna doświadczenia z podawaniem leku dotyczyły głównie pacjentów z zakażeniem wirusem Ebola, gdzie występujące objawy kliniczne są różne w stosunku do osób zakażonych SARS-CoV-2; stąd też ekstrapolacja danych o bezpieczeństwie stosowania leku w tych różniących się populacjach pacjentów jest co najmniej problematyczna. Zwraca się uwagę na możliwość występowania hipotonii podczas podawania dawki nasycającej [14-19]. Inne działania niepożądane remdesiwiru zebrano w tabeli II.

Remdesiwir może być stosowany u pacjentów powyżej 12 roku życia, w sytuacji, gdy  $SpO_2 < 94\%$ , klirens kreatyniny  $> 30$  ml/min, a aktywność ALT  $< 5$ -krotność GGN i brak przewlekłych chorób wątroby (Child Pugh C) [19-22].

#### ■ INHIBITORY SZLAKU IL-6

Kevzara (sarilumab)

Olumiant (baricytynib)

Taltz (iksekizumab)

Inhibitory szlaku cytokin prozapalnych, w tym interleukiny-6 (IL-6), takie jak tocilizumab, sarilu-

ma i siltuksymab, iksekizumab (Il17A) są badane pod kątem ich zdolności do ograniczania odpowiedzi cytokinowej obserwowanej u niektórych pacjentów z COVID-19. Jediną wyjątkową kwestią dotyczącą interakcji tych leków jest to, że mogą one zwiększać metabolizm leków. Samo zapalenie może upośledzać metabolizm leków w wątrobie, więc leki, które znacznie zmniejszają ogólnoustrojowe zapalenie mogą powodować względny wzrost metabolizmu leków. Stosowanie inhibitorów IL-6 może powodować 36% do 57% redukcję ekspozycji na substraty CYP3A4 po zaledwie jednej dawce. Ekspozycja na leki będące substratami CYP2D6 i CYP2C19 może zostać z kolei zredukowana o 5% do 28%, co może wpływać na skuteczność kliniczną innych jednoczasowo podawanych pacjentowi leków, będących substratami dla opisanych izoenzymów cytochromu P450.

W terapii zakażeń wywołanych przez wirusa SARS-CoV-2 prowadzi się próby stosowania innych leków o różnych mechanizmach działania. I tak, baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej JAK 1 i JAK2. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT. Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6. Baricytynib jest wskazany dzisiaj w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiada na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Opublikowano informacje dotyczące wstępnych wyników badań klinicznych ze stosowania baricyty-

Tabela II. Niepożądane działania remdesiwiru

Table II. Adverse reactions of remdesivir

Lokalizacja objawów niepożądanych	Objawy kliniczne działań niepożądanych
Wątroba	Eskalacja aktywności aminotransferaz
Przewód pokarmowy	Zaparcie Nudności Biegunka Wymioty Gastropareza
Układ oddechowy	ARDS ( acute respiratory distress syndrom) Odma płucnowa
Nerki	Ostra niewydolność nerek Krwiomocz
Zaburzenia jonowe	Hipernatremia
Układ sercowo-naczyniowy	Hipotonia Migotanie przedsionków Zatrzymanie akcji serca

nibu w leczeniu chorych na COVID-19 [21-25].

Drugi z leków – tofacytynib – jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączy się kinazy JAK3 i JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej [25].

Potencjalne badania zastosowania tofacytynibu opierają się na hipotezie, że hamowanie JAK może złagodzić ogólnoustrojowe i pęcherzykowe zapalenie płuc u pacjentów z COVID-19 poprzez hamowanie niezbędnej sygnalizacji cytokinowej zaangażowanej w immunologiczną odpowiedź zapalną, która może prowadzić do uszkodzenia płuc, powodując ostre zapalenie dróg oddechowych. Należy zauważyć, że tofacytynib nie jest obecnie zatwierdzony do takiego typu leczenia i nie należy go stosować u pacjentów z aktywną ciężką infekcją.

Ponieważ cykl rozwojowy koronawirusa zaczyna się od związania z enzymem ACE2 na powierzchni komórki, stąd pomysł, by zmylić wirusa, podając pacjentowi sztuczny odpowiednik ACE2, z którym się on wiąże. Rekombinowany ludzki ACE2 okazał się dobrze tolerowany w badaniu z udziałem zdrowych ochotników. Wykazano, że zmniejsza wnikanie wirusów do komórek.

Camostat (inhibitor proteazy serynowej), zatwierdzony w Japonii do leczenia przewlekłego zapalenia trzustki i pooperacyjnego refluksu żołądkowego, blokuje replikację SARS-CoV-2 w ludzkich komórkach. Aktualnie badania kliniczne trwają już w Holandii i Niemczech.

#### ▪ **DARUNAWIR (KOBICYSTAT); LOPINAWIR (RYTONAWIR)**

Stosowanie tych inhibitorów proteaz wieże się z wysokim ryzykiem występowania interakcji farmakokinetycznych, leki te posiadają zdolność do silnego hamowania aktywności CYP3A4 i transporterów

leków, takich jak P-gp, BCRP i OATP1B1. Co więcej, są one substratami dla CYP3A4, co powoduje znaczny wzrost ryzyka występowania interakcji zarówno z induktorami, jak i inhibitorami CYP3A4. Nie należy kojarzyć ich z rifampicyną, deksametazonem, metyloprednizolonem a także klarytromycyną oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Znaczną ostrożność należy zachować także w przypadku stosowania fentanyl, a także dekmedetomidyny i benzodiazepin, z wyjątkiem lorazepamu [21,22].

## Interferony

Są one stosowane pomocniczo z uwagi na aktywność *in vitro* przeciwko SARS-CoV i MERS-CoV. Interferony były związane z nasilonymi hematologicznymi i innymi działaniami niepożądanymi w połączeniu z zydowudyną, a interferony alfa są potencjalnie mielosupresyjnymi, są także inhibitorami CYP1A2. Nie należy łączyć interferonów z ciprofloksacyną z uwagi na wzrost ryzyka powikłań.

Ostrożność należy zachować także u pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych. I tak u pacjenta leczonego z powodu raka prostaty enzalutamidem nie mogą być jednocześnie podawane inhibitory proteaz. Z kolei u pacjentów leczonych kryzotynibem, tamoksyfenem i abirateronem należy liczyć się z możliwością wydłużenia odstępu QTc i z potencjalnym wpływem torsadogennym w przypadku skojarzenia z innymi lekami o podobnym profilu działań niepożądanych.

## Interferony alfa-2b

Patogen jest rozpoznawany dzięki pobudzeniu receptorów TLR znajdujących się na nabłonku i na komórkach dendrytycznych układu odpornościowego, które mają za zadanie informować limfocyty B i T o inwazji patogenu. W przypadku koronawirusów są to receptory TLR7 i TLR8 rozpoznające wirusowe RNA. Białka wirusowe są natomiast rozpoznawane przez receptory TLR2 i TLR4. W trakcie infekcji SARS-CoV-2 poziom tych receptorów spada.

Mutacja w ludzkim genie receptora TLR7 prowadzi do braku białka TLR7. Powstałe z niego receptory pozwalają na rozpoznanie chorobotwórczych wirusów i bakterii oraz aktywację układu odpornościowego.

TLR7 jest niezbędny dla ochrony przed koronawirusem. Wydaje się, że wirus może namnażać się

bez przeszkód, ponieważ układ odpornościowy nie dostaje informacji o ataku białka TLR7, które musi wirusa zidentyfikować i uruchomić obronę, jest ledwie obecne. Otóż, po aktywacji uruchamia ono produkcję substancji zwanych interferonami, które są kluczowe dla niszczenia wirusów.

Tego typu odpowiedź immunologiczna może mieć szczególne znaczenie w walce z SARS-CoV-2, ponieważ, jak wiemy z literatury naukowej, wirus robi różne sztuczki, aby obniżyć produkcję interferonów w komórkach odpornościowych. Kiedy naśladujemy infekcję koronawirusem widzimy, że komórki odpornościowe pacjentów bez prawidłowo działającego TLR7 prawie nie reagują i powstaje przy tym minimalna ilość interferonów. Testy te pokazują, że wirus wydaje się mieć pełną swobodę u ludzi bez prawidłowo działającego białka TLR7, ponieważ nie rozpoznaje go układ odpornościowy.

Jednocześnie odkrycie wiele mówi o możliwych sposobach leczenia COVID-19. W ramach terapii można podawać interferon. Obecnie już nawet bada się, czy leczenie COVID-19 interferonem rzeczywiście może pomóc.

### Polekowe zaburzenia węchu i smaku a objawy COVID-19

W jednym z pierwszych doniesień na temat przebiegu Covid-19, z chińskiego Wuhan i Iranu, a później także z Włoch, zawarto informację, że jednym z często występujących objawów u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2 była anosmia, czyli utrata węchu. Z dostępnych danych wynika, że objawy te mogą występować nawet u 30% z zakażeniem SARS-CoV-2. Warto przypomnieć, że utrata węchu jest skutkiem infekcji wirusowej dróg oddechowych i może towarzyszyć infekcjom wywołanym przez koronawirusy, w tym może być jedną z konsekwencji przeziębienia. Natomiast w przypadku koronawirusa SARS-CoV-2 opisywano nagłą utratę powonienia, które powróciło po upływie 1-2 tygodni. Warto zaznaczyć, że w momencie, kiedy dochodzi do anosmii pacjenci nie mają odczucia zatkania nosa. Istnieje jednak grupa pacjentów, u których zaburzenia węchu mogą utrzymywać się jeszcze przez wiele tygodni po zakończeniu infekcji wirusowej i w tych właśnie przypadkach zauważono związek pomiędzy objawem utraty węchu, a stosowaną farmakoterapią. Warto przypomnieć, że SARS-CoV-2 infekuje nas,

łącąc się z receptorami ACE2 znajdującymi się na powierzchni komórek w naszych górnych drogach oddechowych. Białko TMPRSS2 pomaga wirusowi wnikać w te komórki. Gdy ten znajdzie się już w środku, zaczyna się replikować, wywołując reakcję zapalną. O ile na początku zakładano, że wirus może destrukcyjnie wpływać na neurony węchowe, o tyle dzisiaj wiemy, że receptory ACE2, niezbędne do wnikięcia wirusa do komórek, nie występują na powierzchni neuronów węchowych, jednak ich obecność potwierdzono na powierzchni komórek, które zapewniają wsparcie strukturalne dla tych neuronów i te komórki mogą zostać uszkodzone przez wirusa. Regeneracja komórek po uszkodzeniu trwa różnie długo, a proces ten, jak się okazuje, może być niekorzystnie modyfikowany przez objawy niepożądane stosowanej przez pacjenta farmakoterapii. Powrót węchu trwa znacznie dłużej, z uwagi na fakt, że neurony węchowe ulegają regeneracji z udziałem komórek macierzystych znajdujących się w nosie. Na początku fazy zdrowienia obserwujemy zjawisko znane jako parosomia, które wiąże się z zaburzeniem percepcji zapachów, polegającym na tym, że pacjent ma poczucie, że rzeczy nie pachną tak samo, jak przed infekcją. W tabeli III zebrano leki, które najczęściej w praktyce mogą być przyczyną występowania zaburzeń węchu albo innego zjawiska, jakim są omamy węchowe, związane z tym, że pacjent ma poczucie, że liczne rzeczy, w szczególności pokarmy, mają specyficzny, często nieprzyjemny zapach [21,22].

Tabela III. Leki indukujące zaburzenia węchu oraz omamy węchowe

Table III. Drugs inducing smelly disorders and smell hallucinations

Amoksylicyna
Azytromycyna
Ciprofloksacyna
Flutikazon
Prednizon
Amlodypina
Diltiazem
Enalapril
Atorwastatyna
Lowastatyna
Prawastatyna
Lewotyroksyna

Z praktyki wynika, że indukowane przez farmakoterapię zaburzenia węchu i smaku są nierzadko błędnie interpretowane jako objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

## Torsadogenność stosowanej farmakoterapii

Warto przypomnieć, że wydłużenie odstępu QT nie jest jedynym i wystarczającym warunkiem pojawienia się polekowego torsade de pointes (TDP). Ryzyko TDP jest uwarunkowane wieloma dodatkowymi czynnikami związanymi z farmakoterapią, z których najważniejszymi czynnikami są dawka leku, stężenie, jakie lek osiąga w osoczu oraz czas jego stosowania. Niebezpieczeństwo wystąpienia tych działań niepożądanych nie wynika z samego podania leku, ale tkwi w decyzji terapeutycznej. To cechy zależne od pacjenta; także inne leki podawane w politerapii mają tutaj decydujące znaczenie.

W praktyce liczne leki mogą wydłużać QTc w zapisie EKG lub powodować substrat do jego wydłużenia powodując hipokaliemię, hipomagnezemię oraz hipokalcemię. Z leków najczęściej powodujących w praktyce klinicznie istotne wydłużenie QTc warto pamiętać o:

- lekach przeciwartmicyjnych,
- lekach przeciwwymiotnych o różnych mechanizmach działania,
- lekach przeciwdepresyjnych,
- neuroleptykach, w szczególności klasycznych,
- lekach przeciwhistaminowych, w szczególności starej generacji,
- difenhydraminie, doksyłaminie, hydroksyzynie, które stosowane są jako leki nasenne,
- makrolidach, szczególnie erytromycyna, klarytromycyna,
- fluorochinolonach.

Także leki z grupy inhibitorów pompy protonowej, stosowane nierzadko bez wskazań, mogą poprzez zaburzenie wchłaniania jonów z przewodu pokarmowego być przyczyną zwiększenia ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca u pacjentów stosujących polifarmakoterapię.

Niezwiązanymi z farmakoterapią czynnikami ryzyka wydłużenia QTc są:

- bloki przedsionkowo-komorowe,
- bradykardia zatokowa, nasilająca niejednorodność repolaryzacji w obrębie myocardium, co sprzyja rozwojowi TDP,
- zaburzenia elektrolitowe prowadzące do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego (hipokalemia, hipomagnezemia, hipokalcemia),
- zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne prowadzące do wydłużenia czasu trwania poten-

cjału czynnościowego (hipoglikemia, niedoczynność tarczycy),

- choroby serca – ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia sercowego, przerost lewej komory serca, które są przyczyną zmniejszenia aktywności kanałów potasowych,
- płeć żeńska, co jest związane ze zróżnicowanym wpływem estrogenów i androgenów na funkcjonowanie kanałów potasowych,
- zaawansowany wiek chorego powodujący zmniejszenie aktywności kanałów potasowych,
- występowanie polimorfizmów genetycznych, genów kodujących białka kanałów jonowych w mięśniu sercowym; zróżnicowanie międzyosobnicze w tym zakresie może być podłożem wydłużenia QT wskutek zwiększonej wrażliwości tychże kanałów na działanie licznych grup leków.

Z leków stosowanych w farmakoterapii COVID-19 ryzyko wydłużenia QTc jest związane ze stosowaniem chlorochiny, hydroksychlorochiny, azytromycyny, lopinawiru i rytonawiru. Z praktyki wynika, że najczęściej wydłużenie QTc występuje u pacjentów, którzy jednocześnie oprócz wymienionych leków przyjmują inne leki, także mające zdolność do wydłużania QTc. Oczywiście podczas stosowanej terapii wskazany jest monitoring EKG. Jeżeli QTc <470 ms u kobiet oraz <460 ms u mężczyzn pacjenci zaliczani są do grupy niskiego ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca. Duże ryzyko pojawia się, gdy QTc >500 ms, aczkolwiek w literaturze znajdują się także dane wskazujące na konieczność zwrócenia uwagi na pacjentów, u których wydłużenie QTc wynosi ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Warto przypomnieć, że u pacjentów, którzy mają przyjmować leki o potencjalnym wpływie na wydłużenie QTc należy bezwzględnie wyrównać parametry jonowe. Oznacza to, że stężenie potasu powinno być wyższe od 4 mmol/l, magnezu powyżej 2 mg/dl, natomiast poziom wapnia powinien być w granicach 2,15-2,5 mmol/l [21,22].

Stosowanie farmakoterapii u pacjenta z COVID-19 wymaga indywidualizacji. Należy bezwzględnie zwracać uwagę na czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, eliminować niekorzystne i nierzadko niebezpiecznie interakcje leków, a także w przypadku pojawiania się nowych objawów należy rozstrzygać, które z nich mogą być konsekwencją prowadzonego leczenia farmakologicznego.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron  
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków  
☎ (+48 12) 424 88 81  
✉ j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo/References

- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* (London, England). 2020;395(10228):949-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2).
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157-60. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- 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).
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet. Respir Med*. 2020;8(4):e18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\).30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20).30110-7).
- Hui DS, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Lamb DC, Lei L, Warrilow AG, et al. The first virally encoded cytochrome p450. *J Virol*. 2009;83(16):8266-9. <https://doi.org/10.1128/JVI.00289-09>.
- Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):70-83. <https://doi.org/10.1021/tx700079z>.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
- European Medicines Agency, Summary on compassionate use Remdesivir Gilead, (2020) (Accessed 12 June 2020), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf).
- The COVID-19 Investigation Team, First 12 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States, (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1.full.pdf>.
- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
- Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13-7.
- Shear NH. *Drug Eruption & Reaction Manual*, CRC Press Boca Raton; 2020.
- Martindale. *The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press; 2020.
- Treatment of moderate to severe coronavirus disease (COVID-19) in hospitalized patients. *ClinicalTrials.gov* website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321993>. Updated March 26, 2020. Accessed March 26, 2020.
- Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study (BARI-COVID). *ClinicalTrials.gov* website.



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277> . Updated March 24, 2020. Accessed March 26, 2020.

25. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*. 2020;365(10223):e30-e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4).
26. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and antiinflammatory treatments [published online February 27, 2020]. *The Lancet Infectious Disease*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).