

Ivermektín – kazuistika predávkovania pri samoliečbe

MUDr. Štefan Benik¹, RNDr. Oľga Otrubová, PhD.², PharmDr. Silvia Plačková, PhD., MPH², MUDr. Štefan Krbila, PhD.¹

¹Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky

²Klinika pracovného lekárstva a toxikológie LF UK a UNB, Národné toxikologické informačné centrum, Bratislava

Nadalej pretrvávajúca náročná situácia prítomnosti vírusu SARS-CoV-2 a ním vyvolaného ochorenia COVID-19 nadmieru zaťažuje veľkú časť zdravotníkov. V atmosfére permanentného vážneho ohrozenia zdravia nie je prekvapením, že ľudia siahajú aj po alternatívnych riešeniach, ako napríklad samoliečba na základe informácií z internetu. Predstavujeme na Slovensku prvý, nám známy zdokumentovaný prípad predávkovania ivermektínom v snahe o vyliečenie z ochorenia COVID-19. Osem dní po potvrdení ochorenia testovaním požila 44-ročná žena v domácom prostredí 150 mg ivermektínu (veterinárny prípravok). Boli zaznamenané príznaky zo strany centrálného nervového systému (CNS) a gastrointestinálneho systému. Po siedmich dňoch hospitalizácie mohla byť v zlepšenom a stabilizovanom stave prepustená do ambulantnej starostlivosti.

Kľúčové slová: ivermektín, Covid-19, predávkovanie

Ivermectin – a case report of overdose in self-medication

The continuing difficult situation of the presence of the SARS-CoV-2 virus and the COVID-19 disease caused by it places an excessive burden on a large number of health professionals. In a permanent atmosphere of health hazard, it is no surprise that people are also reaching for alternative solutions, such as self-medication based on information from the Internet. We present in our knowledge the first documented case in Slovakia of overdose with Ivermectin in an effort to cure COVID-19. Eight days after the disease was confirmed by testing, a 44-year-old woman took 150 mg of ivermectin (a veterinary medicinal product). Symptoms of central nervous and gastrointestinal system have been reported. After seven days of hospitalization, she could be released to outpatient care in an improved and stabilized condition.

Key words: ivermectin, Covid-19, overdose

Anestéziol. intenzívna med., 2021;10(2):85-88

Úvod

Látka tvoriaca podstatu ivermektínu bola objavená v roku 1967 (1) japonským vedcom v zemine odobratej neďaleko golfového ihriska na ostrove Honšu. Podľa jeho zistení v pôde nájdené gram-pozitívne baktérie *Streptomyces avermitilis* produkujú avermektíny (makrocyclické laktóny), ktoré preukázali antiparazitické vlastnosti. Od osemdesiatych rokov sa na základe týchto látok vyrobený liek používa vo veterinárnej medicíne ako antiparazitikum. V roku 1987 bol ivermektín prvýkrát zaregistrovaný aj ako humánný liek (Mectizan®) proti ochoreniu Onchoecriasis (riečna slepota), spôsobenému parazitickým červom *Onchocerca volvulus*. Úspešne je teda na trhu okolo 34 rokov. Ročne ho použije zhruba 250 miliónov ľudí. V roku 2015 bola za tento objav udelená aj Nobelova cena.

Farmakologické parametre liečiva

Maximálna hladina v krvi po orálnom (p. o.) podaní ivermektínu je dosa-

hovaná okolo 4 hodín (3 – 6 h). Zvýšenie absorpcie nastáva po požití tukov (2) a vyššie plazmatické hladiny boli pozorované po požití alkoholu (3). Plazmatický polčas po p. o. podaní je okolo 18 hodín (2). Zistená bola vysoká lipofilita, silná väzba na plazmatické bielkoviny (93 % – 99 %) a predpokladaná je enterohepatálna cirkulácia. Sklon zadržiavať sa v tkanivách vedie k dlhšiemu terminálnemu polčasu, ktorý niektorí autori udávajú až 81 – 91 hodín (4). Ivermektín sa metabolizuje v pečeni a je vylučovaný aj do materského mlieka (3). Táto látka, okrem základného účinku na parazity, je aj nepriamy agonista receptorov kyseliny γ -aminomaslovej (GABA_A) v CNS ľudí. Za štandardných terapeutických okolností sa ivermektín len minimálne dostáva cez hematoencefalickú bariéru (2), k čomu prispieva jeho väčšia molekulová hmotnosť. Prípadný toxický vplyv na CNS je minimalizovaný aj prítomnosťou MDR1-proteínu (transportného P-glykoproteínu) v hematoencefalickej bariére. Pri predávkovaní alebo napríklad dôsledkom geneticky podmienených

zmien funkčnosti P-glykoproteínu môže dôjsť k závažnej CNS toxicite.

Kazuistika

44-ročná pacientka bola pozitívne testovaná na antigén SARS CoV-2 zo steru z nosohltana. Postupne sa jej pridružili respiračné ťažkosti (kašeľ, dýchavičnosť) a febrilita. Cestou ambulantného lekára bola nasadená antibiotická (ATB) liečba azitromycínom. Na 8. deň večer, okolo 22:00, pre pretrvávajúce febrilitu, pacientka a aj jej manžel, ktorý bol tiež COVID-19 pozitívny, doma perorálne užívali veterinárny prípravok s obsahom ivermektínu (Biomectin 1 %, 10 mg/ml).

Nasledujúci deň pozorovali príbuzní u pacientky poruchu vedomia (somnia). O 10:20 zavolali záchrannú zdravotnú službu, ktorá na adrese zmerala spO_2 91 %. Pacientke bol podaný kyslík a bola transportovaná na KAIM FNŠP Nové Zámky, kde prišla o 11:59. Počas prevozu jedenkrát zvracala.

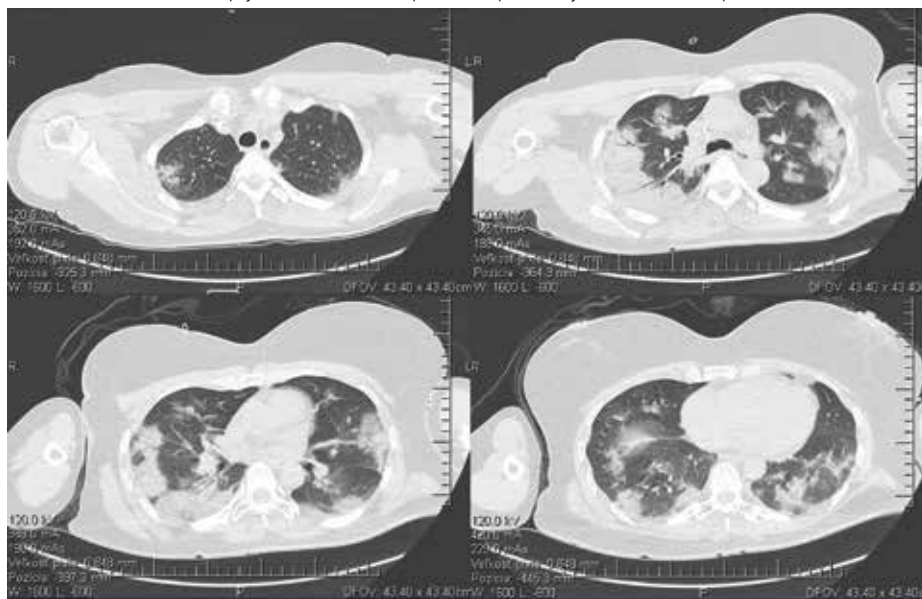
Z osobnej anamnézy bolo zistené, že sa lieči na bronchiálnu astmu a polytopný vertebro-algický syndróm.

Pravidelne užívala Flutiform, Belokast a Ventolin. Alergie na potraviny a lieky neboli, podľa dokumentácie, zistené.

Pri prijme bola pacientka somnolentná, s ťažkosťami spolupracovala, telesná teplota bola 37,5 °C. Bola mierne tachypnoická a pri snahe o rozhovor dyspnoická. Dýchala spontánne a cez tvárovú masku bol podávaný kyslík 15 l/min., pričom na periférii bola meraná saturácia krvi kyslíkom 96 – 98 %. Hemodynamicky bola stabilná (pulzová frekvencia: 70/min., tlak krvi: 130/70 mmHg). Bolo realizované vyšetrenie mozgu počítačovou tomografiou (CT) bez nálezu patomorfologických zmien, CT hrudníka bolo s nálezom bilaterálne splývavých infiltrácií v pľúcnom parenchýme a miestami prímiesy GGO (ground-glass opacity) (obrázok 1). O niečo neskôr príbuzní pacientky informovali, že užila prípravok, ktorý obsahoval 150 mg ivermektínu. V prepočte na hmotnosť (74 kg) to bola dávka 2 mg/kg, čo niekoľkonásobne prekračovalo odporúčané dávkovanie 0,2 – 0,4 mg/kg. Následne bolo konzultované Národné toxikologické informačné centrum (NTIC), ktoré potvrdilo uvedené príznaky (somnia, vracanie) ako možný prejav intoxikácie ivermektínom. Výplach žalúdka vzhľadom na uplynutý čas od užitia nebol indikovaný. Vysoká afinita ivermektínu k bielkovinám vylúčila prípadnú elimináciu formou hemodialýzy. V laboratórnom súbore boli pozorované elevované zápalové parametre (obrázok 2) a iba mierny vzostup kreatinínázy (CK) (obrázok 3). Hepatálne enzýmy (obrázok 3) a renálne parametre boli vo fyziologických hodnotách. Na 12-zvodovom elektrokardiograme bol QT interval v normálnom rozmedzí.

Pacientke bola podávaná tekutínová nálož, pokračovalo sa v oxygenoterapii tvárovou maskou, pričom sa mierne upravili respiračné parametre. Po konzultácii s klinickým farmakológom bola upravená ATB liečba. Pacientke boli podávané kortikoidy, bronchodilatancia, mukolytiká, blokátor protónovej pumpy, nízkomolekulárny heparín v antikoagulačných dávkach a polyvitaminózna liečba. V ďalšom priebehu hospitalizácie, sa vo večerných hodinách u pacientky objavila nauzea, jednorazový výstup teploty (39 °C) a boli prítomné prejavy

Obrázok 1. Bilaterálne splývavé infiltrácie v pľúcnom parenchýme a miestami prímiesy GGO



neadekvátneho správania a dezorientácie miestom. Dezorientácia bola priebežne pozorovaná s postupným ústupom v ranných hodinách nasledujúceho dňa. Postupne došlo k úprave vedomia a ústupu všetkých uvedených príznakov. Pravidelne boli sledované hepatálne, renálne parametre a EKG, ktoré sa udržali vo fyziologických hodnotách. Pacientka bola ďalšie dni orientovaná, spolupracovala, prebiehala dychohá rehabilitácia a postupne bola vertikalizovaná. Po konzultácii s klinickým farmakológom bola rozšírená ATB liečba, v ďalšom podávaní ivermektínu sa nepokračovalo. Občasne vyskytujúce sa príznaky vertebroalgického syndrómu boli riešené intermitentným podávaním analgetík. Na 5. deň hospitalizácie kontrolný röntgen (RTG) hrudníka zobrazil pretrvávajúce bilaterálne infiltrácie pľúcneho parenchýmu. Stav pacientky sa stabilizoval, preto bolo možné znížovanie oxygenoterapie, ktorá bola ukončená na 6. deň hospitalizácie. Nasledujúci deň kontrolný RTG hrudníka preukázal mierne regresie infiltračných zmien pľúc (obrázok 4). V laboratórnom súbore bol zaznamenaný pokles zápalových parametrov, CK a mierny vzostup glutamyltransferázy (GMT) (obrázok 3). Po dohovore s klinickým farmakológom sa prešlo na perorálne ATB, pridali sa hepatoprotektíva a pacientka v stabilizovanom stave bola prepustená do domácej starostlivosti.

Po konzultácii s NTIC bol kontaktovaný manžel pacientky, ktorý užil

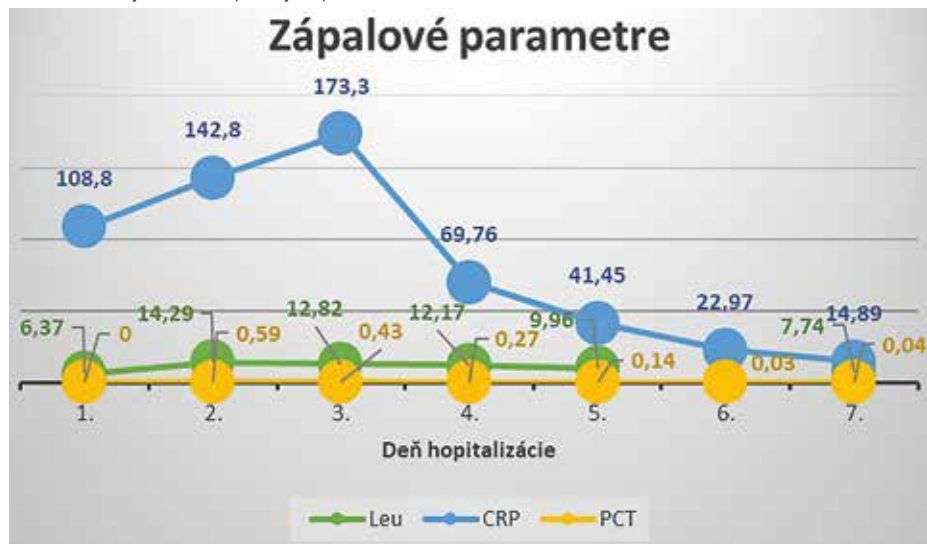
rovnaké množstvo ivermektínu (150 mg), avšak na jeho hmotnosť cca 100 kg bola dávka nižšia: 1,5 mg/kg. Okrem symptómov infekcie COVID-19 udával ťažkosti s odhadovaním vzdialenosti okolitých predmetov a mierne poruchy koordinácie pohybov. U neho realizovaný odber krvi zaznamenal biochemické parametre vo fyziologických hodnotách. Do druhého dňa príznaky intoxikácie ustúpili.

Diskusia

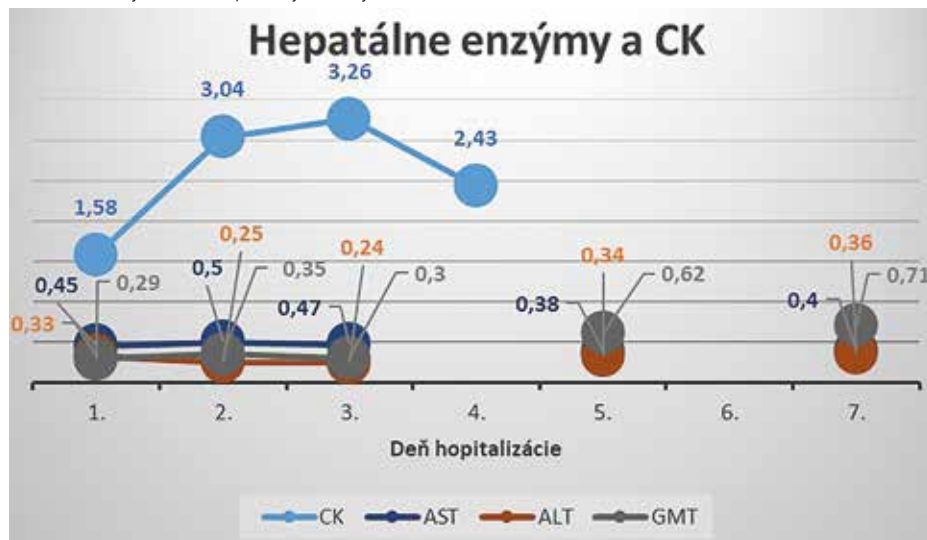
Ivermektín má veľkú terapeutickú šírku a je dobre tolerovaný. Dokonca aj 10-násobok Americkou liekovou agentúrou (FDA) odporúčanej dávky 200 µg/kg podaný zdravým dospelým nespôsobil vážnejšie ťažkosti (5). Závažné príznaky intoxikácie nie sú časté (6). Informácie o toxicite sú skromné. V nám dostupnej literatúre je zaznamenaných len pár prípadov úmrtí, niektoré po derivátoch ivermektínu. Napríklad 72-ročný muž zomrel po suicidálnom orálnom požití abamektínu (88,1 mg/kg). Smrť nastala 18 dní po požití, na multiorgánové zlyhanie (6).

V prípade predávkovania ivermektínom sa odporúčania na sledovanie pacientov rôznia. Niektorí považujú za potenciálne toxické množstvo 2 mg/kg, alebo k sledovaniu pristupujú pri prítomnosti výraznejších symptómov. Deti do 2 rokov alebo pod 15 kg sa po požití v každom prípade odporúča sledovať (7). Iné zdroje považujú za potenciálne toxickú dávku nad 1 mg/kg (8) a niektorí sa

Obrázok 2. Dynamika zápalových parametrov



Obrázok 3. Dynamika hepatálnych enzýmov a CK



pri sledovaní riadia len významnejšími symptómami (2). Monitorovať pacienta bez alebo s minimálnymi príznakmi sa pre možný rozvoj symptómov odporúča zhruba 4 – 6 hodín od požitia.

Vzhľadom na to, že sa liek dobre vstrebáva, výplach žalúdka je indikovaný podľa všeobecných pravidiel len do 1 hodiny. Terapia zahŕňa podanie aktívneho uhlia za obvyklých podmienok pri dávke 1 g/kg, ďalej je potrebné sledovanie stavu vedomia, monitoringu kardiálnych a respiračných funkcií, pečeneých a obličkových parametrov. V ojedinelých závažných prípadoch s prejavmi život ohrožujúcej kardiotoxicity je možné zvážiť ako posledný bod liečby aj lipidovú emulziu (2). Táto liečba bola už použitá s dobrým efektom na CNS toxicitu pri predávkovaní ivermektínom v kombinácii s albendazolom ojedinele u človeka (9), ako aj pri

viacerých animálnych intoxikáciách (10). Pri celkovej terapii treba zvlášť dozeráť na podávanie látok, ktoré podobne ako ivermektín majú vplyv na GABA aktivitu, napr. barbituráty, benzodiazepíny alebo kyselina valproová (7).

V nami zaznamenanom prípade pozorovaná somnolencia a zvracanie zapadajú do obrazu pri predávkovaní ivermektínom, prípadne jeho derivátmi (2). Zvýšenie CK bolo zachytené aj v iných kazuistikách (9). Chung et al. (6) opisujú 61-ročnú pacientku v kóme po 15,4 mg/kg ivermektínu, u ktorej 13 hodín od požitia sa hladina kreatínkinázy mierne zvýšila (na 4 μ kat/l). Na tretí deň od požitia dosiahol tento parameter svoj pík (17,2 μ kat/l), aj keď ostatné biochemické parametre boli v norme. V našom prípade pík nastal tiež na tretí deň hospitalizácie (obrázok 3), pričom podobný

Obrázok 4. RTG hrudníka pred dehospitalizáciou



priebeh mala aj krivka zápalových parametrov (obrázok 2), zatiaľ čo ostatné parametre boli bez výraznejších zmien. Takisto ataxia a zmeny víza u manžela i nauzea u manželky boli zachytené aj v iných kazuistikách. Graeme et al. (11) opísali 46-ročného muža, ktorý napriek indikácii 25 mg omylom jednorazovo p. o. požil 200 mg ivermektínu s obdobnými prejavmi. Čo sa týka zaznamenatej epizódy dezorientácie, tá bola síce ojedinele zachytená v kazuistikách s predávkovaním napríklad abamektínom (12, 13), ale v kratšom čase (niekoľkých hodinách) po intoxikácii, teda v čase možného píku koncentrácie. Epizóda u našej pacientky sa odohrala 24 hodín po požití a bola sprevádzaná výstupom teploty. Neprítomnosť hypoxie vylučuje toto ako možnú príčinu zmien v správaní pacientky. Na zváženie sú aj špecifiká použitého veterinárneho prípravku. V požitom prípravku sú ako pomocné látky uvedené glycerolformal a propylénglykol (PG), ktoré oba sú používané práve pre ich relatívne nízku toxicitu. PG, za rovnakým účelom používaný aj v humánnych prípravkoch, má síce pri väčších dávkach vplyv na CNS, ale jeho koncentračný pík je okolo 1 hodiny (8) a $t_{1/2}$ je 1,4 – 5,6 h. Tieto skutočnosti, ako aj ďalšie charakteristické symptómy intoxikácie PG ako acidóza a zmena osmolality, ktoré neboli pozorované, minimalizujú pravdepodobnosť príspevku propylénglykolu ako novej príčiny dezorientácie.

Záver

Napriek požitíu niekoľkonásobku odporúčanej dávky ivermektínu, boli pozorované len mierne symptómy, kto-

ré mali prechodný charakter. To potvrdzuje doteraz zaznamenanú pomerne nízku toxicitu prípravku. Stav pacientky v súvislosti s ochorením COVID-19 sa síce zlepšil a bola prepustená relatívne v krátkom čase, po siedmich dňoch hospitalizácie, ale vzhľadom na ojedinelosť prípadu a použitie komplexnej liečby nie je možné jednoznačne posúdiť vplyv ivermektínu na vývoj ochorenia. K hladkému priebehu celého prípadu prispela aj spolupráca s NTIC.

Prípady predávkovania veterinárnym ivermektínom sa môžu hromadiť pri nepriaznivej pandemickej situácii i pri prípadnej nedostupnosti tohto liečiva na humánne použitie. Oba tieto faktory môžu viesť laikov k tomu, aby sa uchýľovali k samoliečbe. Legálne užívanie pod kontrolou ošetrojúceho lekára je najlepšia prevencia možných intoxikácií ivermektínom.

Autori vyhlasujú, že v súvislosti s článkom nemajú nijaký konflikt záujmov.

Literatúra

1. Ashour DS. Ivermectin: From theory to clinical application. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019;54:134-142.
2. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 2/2021).
3. Canga AG, Prieto AMS, Liébana MJD, et al. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans. *The AAPS Journal* 2008;10(1):42-46.
4. Banerjee K, Nandy M, KumarCh, et al. The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we "Test Fire" Ivermectin. *Drug Res* 2020;70(8):337-340.
5. Guzzo CA, Furtek ChI, Porras AG, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol* 2002;42:1122-1133.
6. Chung K, Yang CC, Wu ML, et al. Agricultural Avermectins: An Uncommon But Potentially Fatal Cause of Pesticide Poisoning. *ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE* 1999;34(7):51-57.
7. TOXINZ™ Poisons Information (electronic version). University of Otago; Dunedin 9054 New Zealand. Available at: <https://www.toxinz.com/> (cited: 2/2021).
8. TOXBASE® (electronic version). NPIS Edinburgh Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK. Available at: <https://www.toxbase.org/> (cited: 1/2021).
9. Charlton N, Borek H, Cote JP, Holstege Ch. Ivermectin and Albendazole Toxicity Treated with Intravenous Lipid Emulsion. *NACCT abstracts* 2016:752.
10. Rawson-Harris P, Bates N, Edwards N. Lipid infusion: An analysis of cases reported to the Veterinary Poison Information Service (VPIS). *Clinical Toxicology* 2015;53(4):273.
11. Graeme K, Giancola J, Curry S. Visual changes after acute iatrogenic ivermectin poisoning. *NACCT Abstract* 2000:515.
12. Karunatilake H, Amarasinghe S, Dassanayake S, et al. Partial ptosis, dilated pupils and ataxia following abamectin poisoning. *Ceylon Medical Journal* 2012;57:125-126.
13. Bansod YV, Kharkar SV, Raut A, et al. Abamectin: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Int J Res Med Sci* 2013;1(3):285-286.

RNDr. Oľga Otrubová, PhD.

Klinika pracovného lekárstva a toxikológie LF UK a UNB,
Národné toxikologické informačné centrum,
Limbová 5, 833 05 Bratislava
otrubova@ntic.sk