

# Fájdalomtünetek és a fájdalomcsillapítás lehetőségei SARS-CoV-2-környezetben

Almási Róbert Gyula dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Janus Pannonius Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Fájdalomterápiás Tanszék, Pécs

Az új koronavírusként megismert SARS-CoV-2-fertőzés legsúlyosabb szövődményeként a gyulladásos folyamatok jelátvivő molekuláinak elszabadulása – az ún. citokinvihar – kritikus légzési elégtelenséggel társuló akut respirációs diszfunkciós szindrómát vagy többszervi gyulladásos szindrómát okoz. Mostanáig igazolódott, hogy a fertőzések legnagyobb részben tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlanak. A betegség minden szakaszában előfordulhat enyhe vagy középsúlyos, ritkábban intenzív fájdalom, melyek enyhítésére számos fájdalomcsillapítási lehetőség áll rendelkezésre. A pandémia kezdete óta foglalkoznunk kell a tünetek enyhítésével, akár infektológiai osztályon, akár műtéti ellátás alkalmával. A betegek hazaengedését követően figyelmet kell fordítanunk az intenzív osztályos ellátás utáni és a COVID-19-et követő tünetek és fájdalmak értékelésére. Időszzerű átfogó összefoglalónkban hangsúlyozzuk a különböző fájdalomcsillapítók szerepét a COVID-19-fertőzéssel összefüggő fájdalommal járó folyamatokban. *Orv Hetil.* 2021; 162(38): 1511–1519.

**Kulcsszavak:** koronavírus, fájdalom, fájdalomcsillapítók

## Pain symptoms and pain management options in SARS-CoV-2 environment

As the most severe consequence of the new coronavirus SARS-CoV-2 infection, the cytokine storm – caused by the liberalization of several inflammatory mediators – engenders critical respiratory dysfunction syndrome or multisystem inflammatory syndrome. The most proportion of infections has proven symptomless or with very mild signs of disease so far. Mild, moderate, or rarely intense pain can occur in every phase of the disease, for the treatment of which more than a few analgesic possibilities are readily available. From the start of the pandemic, we have been concerning to ameliorate the symptoms, in either the department of infectology, or operating suites. The post-intensive care pain and post-COVID symptoms should be evaluated and treated after discharge. In this timely and comprehensive article, the role and importance of different analgesics are articulated regarding the COVID-associated painful conditions.

**Keywords:** coronavirus, pain, analgesics

Almási RGy. [Pain symptoms and pain management options in SARS-CoV-2 environment]. *Orv Hetil.* 2021; 162(38): 1511–1519.

(Beérkezett: 2021. március 24.; elfogadva: 2021. május 11.)

### Rövidítések

A2 = alfa-2; ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim-2; ADH = anti-diuretikus hormon; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légzőszervi diszfunkciós szindróma; ASA = acetilszalicilsav; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; COX = ciklooxygenáz; CRP = C-reaktív protein; DOP = delta-opioid peptid; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; GH = (growth hormone) növekedési hormon; IL = interleukin; KOP = kappa-opioid peptid; LDH = laktátdehidrogenáz; MIS-A = (multisystem inflammatory syndrome in adults) felnőttkori

multiszisztémás gyulladásos szindróma; MOP = mű-opioid peptid; NAE = N-acil-etanol-amin; NK = (natural killer) természetes ölősejt; NMDA = N-metil-D-aszpartát; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OIGIS = opioid indukálta gastro-intestinalis szindróma; OIH = opioid indukálta hyperalgesia; RNS = ribonukleinsav; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SpO<sub>2</sub> = véroxigénszint; TCAD = triciklikus antidepresszáns; TNF $\alpha$  = tumornekrózisfaktor-alfa; TXA2 = tromboxán A2

A COVID-19-fertőzésért a Vuhanban (Kína) 2019. decemberben felfedezett SARS-CoV-2 RNS-vírus felelős, melynek átlagos inkubációs ideje 4–5 nap, és a betegek 97,5%-ánál átlag 11,5 napon belül tünetképző. A vírus hatékonyan és gyorsan fertőz kis távolságban, főleg a fejnyálkahártyáin keresztül. Az alapváltozat főként az idősebb, több társbetegséggel küzdő populáció tagjainál okoz súlyos, kritikus állapotot. Az újabban kimutatott variánsai virulensebbek, és a középkorú, fiatal populációban ismert társbetegségek nélkül is képesek súlyos, kritikus betegséget okozni. A Coronaviridae családhoz tartozó RNS-vírus okozta fertőzés az endothel és a bazálmembrán károsodását okozza. Légzőszervi, idegrendszeri, máj- és veseérintettséggel, a keringési és a vér-alvadási rendszer zavarával párosulhat. Kritikus esetben többszervi elégtelenség, felnőttkori akut légzőszervi diszfunkciós szindróma (ARDS) vagy a tüdő jelentős érintettsége nélküli felnőttkori többszervi gyulladással szindróma (multisystem inflammatory syndrome in adults, MIS-A) alakulhat ki [1]. A vírus folyamatosan változik, ismert variációi – az európai nyércben található Y453F „spike” protein (tüskefehérje) kötőhely mutáció, valamint a délkelet-angliai vonal, B1.1.7 és N501Y – az ún. „spike” proteint előállító genomhoz fűződnek [2]. A fertőzés patomechanizmusa a vírus közvetlen károsító hatása a légúti epitheliumrendszerre, illetve erős gyulladáshoz vezető válaszreakció, a neutrophil- és macrophagaktivizációt követő citokinvihar [3]. Szinte valamennyi felszabaldult mediátor algogén hatású, és számos eddig ismert farmakológiai receptor excitációján keresztül aktivizálja a nociceptív afferens rendszert [4].

## Fájdalomtünetek megjelenése COVID-19 során

### *A COVID-19-fertőzéssel kapcsolatos fájdalmak*

A gyulladáshoz vezető mediátorok – például C-reaktív protein, D-dimer, citokinek, mint az IL6, IL8 és TNF $\alpha$  – szintjének emelkedése, valamint a neutrophil/lymphocytarányának az eltolódása, melyek a COVID-19-fertőzésekben tapasztalhatók, jelzi a betegség progresszióját ARDS, szepszis és többszervi elégtelenség irányában [3]. A gyulladáshoz vezető mediátorok azonban a periférián részben közös kóreléttani utat képeznek a perifériás nociceptív szignáltranszdukciós mechanizmusaival. Az arachidonsavút termékei – a macrophagokból, neutrophilekből, B-, T-lymphocytákból és NK-sejtekből liberalizálódó arachidonsav és egyéb lipidstruktúrák (prostaglandinok, leukotriének) közül néhány közös metabolikus úton osztozik az endokannabinoidokkal és a NAE-származékokkal, másrészt fájdalmat kiváltó vagy fájdalomcsökkentő lipidmediátorokként elősegítik a perifériás nociceptív jelátvitelt [5]. A központi idegrendszer érintettségét jelzi a fájdalommodulációs rendszer kisiklása vagy kiesése. A vírus tehát fájdalmat idéz elő a nocicep-

torok direkt és indirekt ingerlésével; a COVID-19 okozta sajátos citokinprofil a nociceptorplasticitás révén elősegíti a fájdalom kialakulását, rontja a korábban fennálló fájdalmas állapotokat, továbbá neuropathiához vezet [4].

### **A COVID-19-cel nem specifikus és a gyomor-bél traktusban megjelenő fájdalmak**

Az infekcióval kapcsolatos fájdalmak megjelenhetnek a felső légúti traktusban – orrgarat, szájgarat –, gyakori a köhögéssel társuló mellkasi fájdalom, a hasfájás, az izomfájdalom például a végtagokon, háton, mellkastájékon. Gyakori az ízületi fájdalom, a fejfájás, mely utóbbi a legtöbbször kevert típus vagy a migrénhez hasonló, illetve utánozhatja a tenziós típust vagy valamilyen trigeminalis autonóm fejfájást. Más egyidejű virális fertőzéssel együtt a fájdalmak potenciálódhatnak, különösen az izomfájdalom és a fejfájás. Bár a fertőzöttek jó része tünetmentes lehet, az izomfájdalom és ízületi fájdalom (1,5–61%), a fejfájás (1,7–33,9%), a torokfájás (0,7–47%), a mellkasi fájdalom (1,6–17,7%) és a hasi fájdalom (1,9–14,5%) a fertőzés általános tünetei, a COVID-19-betegek 71%-ában előfordulnak [6]. A fájdalom megjelenése klinikailag fontos manifesztációja a COVID-19-fertőzésnek [7]. A COVID-19-fertőzéssel kapcsolatos hasi fájdalmak az enyhétől az akut hasat utánzó sebészi kórképig terjedhetnek. Étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom és hasmenés jelzi a gyomor-bél rendszer érintettségét. A tünetek nagyon becsapósak, számos esetet közöltek, amelynél akut hasi műtétet végeztek, majd később kiderült, hogy COVID-19-fertőzés hasi manifesztációjáról volt szó [8].

### **A COVID-19 neurológiai szövődésével társuló, COVID-19-specifikus fájdalmak**

Egy Németországban végzett tanulmány [7] alapján a neurológiai tünetek a perifériás és a centrális idegrendszer érintettségét jelzik, differenciálódók a közönséges izomfájdalomtól. A kórházba került betegeknél a központi idegrendszer érintettsége 25%, a perifériás idegrendszeré 9% (5% neuropathia) volt. A tünetek háttérében Guillain-Barré-szindróma, Miller Fisher-szindróma, agyhártyagyulladás vagy agyi érrendszeri történések meningeális izgalmi jelei állhatnak, de nem kizárt az agyvelőgyulladás, a koponyaüregben belüli vérzés vagy az encephalopathia sem. A COVID-19-indukált, fokozott alvadási képességgel járó tünetcsoport háttérében sinusthrombosis, artériás-vénás thrombosis, gócos ischaemia állhat [9]. Stroke utáni fájdalom előfordul COVID-19-fertőzésben, de a kórházban kezelt betegeknél a rizikó alacsony (0,9%) [10]. A stroke hosszan tartó és nehezen kezelhető neuropathiás fájdalmat indukálhat a betegek 7–8%-ánál, melynek háttérében a centrális gátló folyamatok nem megfelelő működése és a thalamus érintettsége állhat.

### Az infekciót követő fájdalom

A fertőzést, illetve a betegség lezajlását követő fájdalom gyakori. *Moreno-Pérez* 277 túlélő beteget vizsgált, és a betegek 50,9%-ában alakult ki COVID-19-et követő szindróma. A leggyakoribb a nehézlégzés és a fáradtság-érzés volt, a betegek 11,9%-ában memóriazavarok, tartós fejfájás, kognitív romlás alakult ki. A vizsgálatok nem találtak releváns prediktív faktort a COVID-19-et követő szindróma előrejelzésére [11]. Egy Angliában végzett tanulmány szerint az intenzív terápiás osztályról hazaengedett betegek 72%-ánál kifáradás, a következő leggyakoribb tünetként légszomj (65,6%) és pszichológiai distressz jelentkezett (46,9%) [12]. *Stam és mtsai* az intenzív terápiás osztályról hazaengedett betegnél a COVID-19-et követő tüneteket kognitív, pszichológiai és fizikális csoportokba sorolják, mely utóbbiban a fájdalom a második leggyakoribb tünet. Egy francia, 120 beteget felölelő vizsgálatban átlagosan 110 napos utánkötés során a mellkasi fájdalom volt a leggyakoribb, a betegek 10,8%-ánál megmaradó tünet. A hospitalizált betegekben 48 nappal az elbocsátás után a 6. leggyakoribb tünet volt a fájdalom, mely az intenzív terápiás osztályon kezelt betegek 30%-ánál, a nem intenzív osztályon kezelt betegek 15%-ánál jelentkezett [13]. A hason fektetett helyzet miatt a felső végtagi neuropathia/neuralgia gyakori, a súlyos és kritikus állapotú, intenzív terápiás osztályon kezelt betegeknél a leggyakoribb késői szövődmény, mely az elbocsátott betegek 14,4%-ánál jelentkezett [14, 15]. Egy 143 betegre kiterjedő kohorsz-tanulmányban átlagos 60 napos utánkötés alatt a betegek jelentős részénél ízületi fájdalom (27,3%) és mellkasi fájdalom (21,7%), illetve fejfájás és izomfájdalom szerepelt [11]. A COVID-19-fertőzéssel újonnan kialakult neuropathiás fájdalmak az egyéb vírusinfekciók okozta neuropathiákhoz hasonlóak. A COVID-19 neurotoxikus következményei komolyabbnak tűnnek megelőző idegrendszeri károsodások után (például szemet érintő herpes zoster és herpeszt követő neuralgia) egyébként egészséges egyénnél. A perzisztáló neuropathiás fájdalom prevalenciáját 28–77%-ra becsülik [14].

### Posztvakcinációs fájdalom

Az oltások változatos és általában enyhe mellékhatásokat, többek között fájdalmat okoznak. A Pfizer/BioNTech és a Moderna az első és a második oltás után lokális fájdalmat, kipirulást, duzzanatot, lázat, fáradtságérzést, izomfájdalmakat, hányingert, hányást, hidegrázást, viszketést, ízületi fájdalmat, ritkán allergiás reakciót, nagyon ritkán anafilaxiás sokkot okoz. A Pfizer/BioNTech oltása esetén kevesebb mellékhatást észleltek, mint a Moderna-oltás után [16]. Azonban disszeminált herpes zoster fertőzés előfordulását is közölték a Pfizer/BioNTech oltás után [17]. Előfordul influenzaszerű tünetekkel kísért fejfájás, nyakfájdalom. Ezek többnyire jóindulatúak, spontán elmúlnak, tartós fájdalom esetén a ritka ideg-

gyulladásoktól differenciálni szükséges őket. Általánosan elfogadott irányelv, hogy nem javasolt NSAID-ok szedése a vakcináció előtt a lehetséges fájdalmak megelőzésére.

### *COVID-tól független, de a betegséggel egy időben fellépő vagy fennálló fájdalom*

#### **Akut fájdalommal járó állapotok, sérülések COVID-19-fertőzéssel**

A COVID-19-től függetlenül, de a betegség zajlásával egy időben a normális életünkre jellemző megoszlásban fordulhatnak elő újonnan megjelenő betegségek, balesetek, illetve a már meglévő krónikus folyamatok fájdalmi jelentkezhetnek kiújult formában. Bizonytalan esetekben COVID-19-fertőzettek szokatlanul intenzív, atípusos vagy perzisztáló, a szokásos gyógyszerekkel nehezen csillapítható fájdalmi esetén a malignitás kizárására kiegészítő képalkotó vizsgálatok végzése ajánlott [18].

#### **Krónikus fájdalomban szenvedő betegek COVID-19-fertőzéssel**

A korlátozások szubjektív hatása miatt a krónikus fájdalmak megélése ellentmondásos, a betegek egy része intenzívebb, egy része csökkenő fájdalomintenzitást jelzett, de a betegek 56,5%-a az addig megszokott fájdalomintenzitással él, melyet nem befolyásol a pandémia [7]. Krónikus fájdalomban szenvedő betegek korábbi tüneteik fellángolását tapasztalhatják, melyek oka multifaktoriális, például a kezelés megszakítása, korlátozott hozzáférés az egészségügyi ellátórendszerekhez és kezelésekhöz, szociális fenyegetettség, aggodás a várható kimenetel miatt. A neuropathiás betegek tüneteinek hosszabb távon romlanak, a kialakult idegrendszeri károsodások súlyosbodhatnak. A tumoros fájdalomban szenvedő betegek fájdalmi erősödhetnek, prognózisuk az átlagpopulációénál rosszabb [18]. A COVID-19 okozta fájdalom az alapbetegség mellett áll vagy arra rakódik rá. A társbetegségek miatt rendszeresen gyógyszereket szedő COVID-19-betegek esetén javasolt, hogy a fájdalomcsillapító terápiát is a megkezdett módon folytassák.

#### **Intraoperatív fájdalmak**

A COVID-19-fertőzött betegek az izomgyengeség miatt gyakrabban esnek el, az idősebb populációban a csípőtáji és a végtágtörések valószínűsége és a következményes mortalitás magasabb [19]. A fokozott koaguláció miatt a vénás és artériás elzáródás kockázata magasabb. A hasfájások oka lehet arteria mesenterica thrombosis (gyakorlatunkban előfordult vena mesenterica thrombosis) és kismedencei thrombosis. COVID-19-fertőzött várandós anyánál szülészeti műtétre is fel kell készülni.

A szakmaspecifikus beavatkozások egyénre szabott műtéti fájdalomcsillapítást igényelnek, melyek nem különböznek a különböző társterületeken alkalmazott anesztéziológiai módszerektől [20]. A személyzet védelmére kialakított irányelveket a COVID-19-betegek ellátására kijelölt műtőkben végzett feladatok során is be kell

tartani, beleértve a betegutakat, a beteg-előkészítést és a műtét utáni megfigyelést [21]. A tervezett műtéti beavatkozások időzítésére új irányelvek érvényesek, a COVID-19-környezet és az erőforrások átütemezése miatt.

### Perioperatív fájdalmak

COVID-19-betegek tervezett vagy akut műtétek esetén már fájdalmakkal érkehetnek a műtőbe, illetve a műtőből posztoperatív fájdalmakkal térhetnek vissza az osztályra. A műtétek egy része elvégezhető egynapos sebészet formájában, ami célszerű törekvés. Az egynapos és hagyományos sebészeti ellátás utáni fájdalomcsillapítás tervezése a helyi protokollok alapján történik, a fájdalom értékelésével és lehetőségek szerint multimodális fájdalomcsillapítás tervezésével. A regionális érzéstelenítés szerepe kiemelkedő [22].

### Intenzív osztályon fekvő betegek fájdalmai

Az intenzív terápiás osztályokon kezelt betegek egy része fájdalomcsillapító kezelésben részesül, aminek okai a következők lehetnek:

- 1) az alapbetegség miatti fájdalom (például akut hasnyálmirigy-gyulladás, medencetörés);
- 2) sebészeti, traumatológiai és egyéb műtét utáni állapot;
- 3) hirtelen kialakult kórkép fájdalma (például bélelzáródás, aortadissectio, mélyvénás thrombosis);
- 4) procedurális fájdalom (például tracheostomakészítés, mellkascsővezés, kötőscsere);
- 5) krónikus fájdalomban szenvedő beteg már meglévő fájdalma (például combfejnekrozis);
- 6) krónikus fájdalommal élő tumoros beteg;
- 7) külön kategóriát képezhet a tumoros betegnél megjelenő új fájdalom,
- 8) a tartós endotrachealis intubálás, gépi lélegeztetés, immobilizáció miatt szükséges analgosedáció.

## A fájdalomcsillapítás lehetőségei

A multimodális szemlélet alapján a fizio- és mozgásterápia, a pszichés vezetés és számos alternatív módszer létjogosultsága bizonyított; a klinikai gyakorlatban gyógyszereket használunk fájdalomcsillapításra, melyek a gyulladással járó folyamatokat és az immunrendszert is befolyásolják.

### NSAID-ok használata COVID-19-fertőzésben

Általánosságban, az NSAID-használat nem rontja a COVID-19-kimenetelt és a halálozást. Az idősebb populációban rendszeresen használt NSAID-kezelés, a COVID-19-fertőzés és a halálozási adatok elemzése alapján az NSAID-kezelés COVID-19 kapcsán alacsonyabb halálozási mutatókkal jár, mint azoknál a betegeknél, akik nem használnak NSAID-ot [23]. Az NSAID-használat kissé emelheti a COVID-19-infekció veszélyét, vagy inkább maszkolhatja a fertőzés kezdeti tüneteit, és megnehezítheti a felismerését. Nincs viszont összefüggésben a hospitalizációval, de csökkenti az intenzív terápiás osztályra történő felvételek számát. Az NSAID-ok potenciálisan hasznos és káros hatásait az 1. táblázat foglalja össze [24].

### Röviden néhány NSAID-ról

**Ibuprofén.** COVID-19-ben a legellentmondásosabb NSAID. Kezdetben bizonyíték nélküli hírek és közlemények jelentek meg káros hatásáról, hogy a gyulladáscsökkentő szerek, különösen az ibuprofén rontja a COVID-19 lefolyását, mivel fokozza az ACE2-expressziót, és gátolja az antitesttermelést. A későbbi tanulmányok nem találtak ibuprofén által okozott káros hatást. A legújabb tanulmányok nem mutattak különbséget az ibuprofén- és más NSAID-kezelés hatása és mellékhatása között [25]. Egy dán tanulmány szerint az NSAID-ok használata COVID-19-betegeknél nincs összefüggés-

1. táblázat | Az NSAID-ok potenciális káros és hasznos hatásainak összefoglalása

Az NSAID-ok potenciálisan káros hatásai	Az NSAID-ok potenciálisan hasznos hatásai
Nyálkahártya-károsító mellékhatások a gyomor-bél rendszerben	Csökkentik a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázatát
Vesefunkciót károsító hatás	Javítják a felépülést
A cardiovascularis rendszert károsító hatás	Csökkentik a súlyosból kritikus COVID-19 kialakulásának kockázatát
Tüdő-, légzésfunkciót károsító hatás (COPD- és allergiafellángolás)	Redukálják a SARS-CoV-2 bejutását a sejtekbe
Elhúzódó betegség bakteriális légúti infekció okozta betegségek esetén	Csökkentik a vírusreplikációt
A fokozott hiperkoaguláció lehetősége	Gátolják az NF- $\kappa$ B és egyéb mediátorok (például az NLRP3 fehérje) aktivációját
Egyes inflammációs mediátorok emelkedése, a citokinvihar erősítése	Csökkentik az inflammációs mediátorok és a citokinek termelődését
Az immunválasz csökkenése a vírus elleni küzdelemben	Fokozzák az I/III. típusú interferonválaszt
Fokozott neutrophil extracelluláris csapda (NET) képződés	Fokozzák az antivirális T-helper- és NK-sejt-aktivitást
Szövetserülések, csontserülések gyógyulásának lassítása	Gátolják a monocyta-, macrophag- és neutrophilmigrációt

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; NF- $\kappa$ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NK = természetes ölüsejt; NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; SARS-CoV-2 = súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

ben a 30 napos mortalitással, a hospitalizációval, az intenzív terápiás osztályra történő felvétellel, a gépi lélegeztetéssel vagy a vesepótló kezeléssel [26]. Az ibuprofén a szokásos adagolásban alkalmazva az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ajánlása szerint előnyös cardiovascularis mellékhatásprofilal rendelkezik. Ebben a tekintetben az ibuprofén és a dexibuprofén egyenértékű [27]. Az ibuprofén és naproxén csökkentette a kórházi felvételek arányát reumás ízületi fájdalmakban szenvedő COVID-19-betegeknél [28]. Ibuprofén- (34 betegből 29) és naproxén- (7 betegből 6) előkezeléssel a betegek jelentős aránya nem igényelt gépi lélegeztetést [29]. A naproxénnek szintén leírták antivirális hatását, igaz influenza A, B viszonylatában.

*Acetilszalicilsav (ASA)* előzetes szedése csökkentette a COVID-19 kockázatát [30], míg a COX2-gátlók nem javították szignifikánsan a COVID-19-fertőzés rizikóját. Az ASA-ról jól ismert az NSAID-ok között egyedi antithrombocyt- és coronariaprotectiv hatása, melyet a vérlemezkék és megakaryocyták COX1-gátlásán keresztül fejt ki, így blokkolva a TXA2-termelést az aktivált thrombocytákban, csökkentve a prothromboticus hatásokat és a vasoconstrictiót. Az ibuprofén, a naproxén és az indometacin gátolja az ASA antithrombocyt-hatását, míg a celecoxib és a szulindak nem mutat antithrombocyt-hatást. Az ASA gátolhatja a vírusreplikációt. Thrombocytagátló hatása mellett előnyös hatása COVID-19-betegekben, hogy gyulladáellenes mediátorok termelését indítja. A thrombocytaggregáció-gátlás és a vasoconstrictio megelőzése az ASA két legnagyobb klinikai előnye a hospitalizált COVID-19-betegek prognózisának javítására [31].

*Celecoxib.* Egy COVID-19-próbavizsgálatban a celecoxib 200 mg napi kétszeri adásával teljes remissziót, míg napi egyszeri adagolással 82%-os remissziót értek el a kontroll 57%-hoz képest. A celecoxib a pneumóniát a kontrollcsoportban gyorsabban javította a radiológiai képek alapján [32]. A celecoxib elősegíti a közepes és súlyos állapotú COVID-19-betegek gyógyulását. Az alacsony dózisu celecoxib kissé emelte a nem fatális szívinfarktusz rizikóját, a nagy dózisok viszont nem voltak összefüggésbe hozhatók a magasabb rizikóval.

Az *indometacin* erős antivirális tulajdonságot mutatott SARS-CoV-1 és kutya-koronavírussal szemben. A SARS-CoV-2 esetén Vero E6 sejtvonalon vizsgálva potens antivirális hatású. Napi 2 × 75 mg dózisban 3 nap alatt teljes hatást értek el humánvizsgálatban, így ígéretes lehetőségnek látszik a COVID-19 kezelésében [33]. Az indometacin – ahogy egyébként az NSAID-ok és a COX2-gátlók – erős vesefunkció-károsító, emiatt COVID-19-betegekben renalis szövődmények esetén nem ajánlott a használata. Fontos, hogy az indometacin erős coronaria-vasoconstrictor a vasodilatatoros prosztaglandinhatás blokkolásával, emiatt szívkoszorúér-betegeknek nem vagy körültekintéssel adható.

*Diklofenák.* A lymphopeniához és immunszuppresszióhoz vezető állapot kivédésére az ibuprofén és a diklo-

fenák sokkal jobbnak bizonyult, mint a paracetamol, nemcsak fájdalomcsillapító és lázcsillapító tulajdonságaikban, de a lymphocytaszám javításában is [34]. A hazánkban is népszerű diklofenák-orfenadrin kombináció alkalmazása viszont meggondolandó a súlyos légzőszervi tünetekkel küszködő, súlyos állapotú COVID-19-betegekben a centrális izomlazító hatás miatt. A diklofenák alkalmazása során a cardiovascularis szövődmények lehetsége továbbá is fennáll, amit célszerű szem előtt tartani.

*Metamizol.* Adható láz- és fájdalomcsillapításra, kedvező a mellékhatásprofil, kedvezőbb a potenciálisan előnyös hatás. 3 új beteget regisztráltak COVID-19-ben kialakult neutropeniával metamizol adása után, emiatt körültekintés szükséges, gondolni kell erre a szövődeményre [35].

*Paracetamol.* Gyenge fájdalomcsillapító, nem gyulladáscsökkentő, a COX-ra nincs hatással, a perifériás szenzitivizáció megelőzésében nem hatásos. Lázcillapító hatása kisebb, és rövidebb ideig tart, mint az NSAID-oké általában. Mellékhatásprofilja jó, hepatotoxicus hatását n-acetilcisztein adásával ellensúlyozni kell. Az ajánlások szerint nincs különbség a COVID-19-környezetben és a pandémia előtt alkalmazott lázcillapítási stratégiák között a paracetamol és az NSAID-ok vonatkozásában. Mivel a COVID-19 többféle mechanizmuson keresztül májkárosodást okoz, a paracetamol használata COVID-19 esetén megfontolandó [36].

### *Az opioidok használata COVID-19-fertőzésben*

Az opioidok alapvetően kitűnő fájdalomcsillapítók, hatásmechanizmusuk jól értett, mellékhatásprofiljuk ismert. Legfontosabb mellékhatásaik sajnálatosan interferálnak a COVID-19-cel, emiatt használatukat komolyan mérlegelni kell. Minden betegnél egyéni elbírálás szükséges [37].

### **Az opioidok alkalmazásával együtt járó problémák**

- 1) Légzésszűkítő.
- 2) Tudatmódosító, kábító hatás.
- 3) Opioid indukálta hyperalgesia (OIH).
- 4) Opioid indukálta gastrointestinalis szindróma (OIGIS)
- 5) Tolerancia.
- 6) Addikció.
- 7) Dependencia.
- 8) Immunológiai hatások.
- 9) Hormonális hatások [38].
- 10) Carcinoma-visszatérés, carcinomaproliferációt serkentő hatás.
- 11) Izomrigiditást, izomrángást, izomgörcsöt előidéző hatás.
- 12) Opioidkrízis, opioidepidémia.

Az opioidrendelésre és -használatra különös gondot kell fordítani a pandémia során. A korábban opioid-fáj-

dalomcsillapításra állított betegnél COVID-19-fertőzés esetén számítanunk kell a légzésdepresszió megjelenésére, mely ronthatja az oxigenizációs paramétereket a nem opioidokkal kezelt betegekkel szemben. COVID-19-fertőzés során és a betegségen átesett populációban a légzési elégtelenség kockázata jóval magasabb, mint az átlagpopulációban. Az OIGIS minden opioidalkalmazás esetén jelentkezik, beleértve a tramadolt is. Idetartozik a gastrointestinális traktus váladéktermelésének csökkenése, a hányinger, a hányás, a bélműködés lassulása, a székrekedés.

### Az immunrendszer és az opioidok kapcsolata

Az immunstatust lényegesen befolyásolja az előzetes vagy aktuális opioid- és alkoholfogyasztás. Az opioidrendszer hatást gyakorol az immunvédekezésben részt vevő sejtes elemek funkciójára, modulálja a veleszületett és a szerzett immunválaszt [39].

Néhány opioid, például a morfin és a fentanil, immunsuppressziót okoz, és fokozza a pneumonia és az egyéb felső légúti infekciók rizikóját. A buprenorfin és az oxikodon egyes adatok szerint erősíti az immunválaszt. Tartós adás esetén a kodeinnek, az oxikodonnak, a di-morfinnak és a metadonnak nincs mérhető hatása az immunrendszerre. A morfin az immunsejtek apoptózisát indukálja, csecsemőmirigy- és lépatrophiát okoz, elnyomja a B- és T-lymphocyták proliferációját. A morfin rontja az első vonalbeli védekezést a baktériuminvázióval szemben a macrophagok, a neutrophilek, a nem specifikus citotoxikus T-sejtek, az NK- és a dendritikus sejtek csökkentésével [40].

### Röviden néhány opioidról

**Morfin.** Az opioidok és a morfin immunmodulációt okozó hatását egyre több vizsgálat támogatja. *In vivo* és *in vitro* nem COVID-19-es modellekben a morfinnak előnyös immunológiai hatása mutatkozott, ami azt sugallja, hogy szerepe lehet a citokinvihar tompításában a korai stádiumú súlyos COVID-19-ben. Ezzel szemben potenciálisan káros hatást gyakorolhat a késői stádiumú súlyos COVID-19-re, különösen szepikus sokk fellépése esetén [41]. Több szervi elégtelenségben a morfin hatása nehezen kiszámítható, aktív metabolitja, a morfin-6-glükuronid kumulálódik, ürülése bizonytalan. OIGIS-t vált ki, melynek egyik eleme a biliaris traktus spasmusa, ami a késői COVID-19-szervkárosodások, különösen a máj-érintettség esetén megfontolást érdemel, különösen tartós alkalmazást követően. Erős, OIH-t okozó hatása és kifejezett bélmotilitás-csökkentő hatása miatt nem ideális választás COVID-19-betegekben. Bár palliációra a leggyakrabban ajánlott és alkalmazott szer a morfin, a fentanil és az alfentanil is szerepet kaphat a végstádiumú betegek ellátásában [42].

A *fentanil* potens, szintetikus, tiszta MOP-receptoragonista, mely dóziszfüggő módon befolyásolja a sejtes immunválaszt és a citokintermelődést. Az NK-citotoxicitás már az első posztoperatív napon csökken a hagyomá-

nyos kis dózisosok (1–5 µg/kg) és az extrém nagy dózisosok (75–100 µg/kg) után [43]. Az immunválasz visszatér a kis dózisosok után, ám a nagy dózisosok után 48 órán túl is mérhető. *(A mindennapi gyakorlatban ilyen extrém dózisosok alkalmazására nem kerül sor, de a többhetes intenzív terápiás osztályos és elhúzó onkológiai alkalmazás kumulatív dózisa miatt gondolatébresztő.)*

Az *oxikodon* nem befolyásolja a monocyták és macrophagok phagocytosisát, sem az NK-aktivitást. Csökkenti a T-lymphocyták IL6-termelését [44]. Az *oxikodon* metabolitja is aktív analgetikus hatású.

A *buprenorfin* parciális MOP-agonista, KOP-antagonista, nincs dysphoriát okozó hatása, mint a nalbufinnak, kisebb a hányinger, hányás rizikója, plafoneffektusa van, nincs kifejezett légzésdepressziót okozó hatása. Affinitása a MOP-receptorhoz jóval nagyobb, mint a többi MOP-agonistának, így váltáskor meg kell várni a hatás elmúlását, különben leszorítja a MOP-receptorokról a tiszta agonistákat, például a fentanilt és a morfint, és akut megvonási tüneteket okoz. Csak limitált hatással bír a neutrophilek, monocyták phagocytosisára és az oxidatív viharra, továbbá nem befolyásolja a citokintermelést. Nem befolyásolja az NK-funkciót, így az immunválasz szempontjából neutrálisnak tűnik.

A *nalbufin* MOP-antagonista KOP-agonista. Légzésdepresszív és fájdalomcsillapító hatása is plafoneffektust mutat. Nem okoz markáns megvonási tüneteket, abúzuspotenciálja alacsony, nem okoz OIH-t. Szeptikus állapotmodellben fizikális állapotjavulást ér el, humánvizsgálatban leírták antiinflammációs hatását.

**Szulfentanil.** Néhány adatot közöltek a szulfentanil lehetséges immunsuppresszív hatásáról preemptív epiduralis anesztézia alkalmazása során, az NK-aktivitás csökkenésével. Bupivakainnal adva előnyösebb epiduralis érzéstelenítésben, mint a fentanil, kisebb immunsuppresszív hatással, kiegyensúlyozottabb fájdalomcsillapítással, jobb mellékhatásprofilal.

A *remifentanil* gyulladáscsökkentő hatása ismert, viszont nagyon gyorsan OIH-t okoz. A remifentanil csökkentette a proinflammációs citokintermelést humán neutrophil sejteknél. Alacsony dózisban nem befolyásolta az NK-citotoxicitást. Coronariaműtétre került betegeknél is csökkentette a citokintermelést [44].

Az *alfentanil* nem teljesen nyomja el a stresszválaszt, a GH-, ADH- és kortizolkiválasztást a nagy dózisosok csökkentik.

A *meperidin* mellékhatásprofilja kedvezőtlen, nincs köhögéscsillapító hatása, légúti intervenciók fájdalomcsillapítására nem alkalmas. Szívizomdepresszív hatása miatt keringési elégtelenségben, sokkos, szepikus betegnél nem javasolt az alkalmazása. Metabolitja, a normeperidin központi idegrendszert stimuláló hatású. Befolyásolhatja a neutrophil-kemotaxist gyulladáshoz vezető folyamatokban.

**Tramadol.** Morfin-ekvianalgetikus dózisban a tramadol posztoperatív beteganyagban gyors és teljesen visszafordítható immunsuppressziót mutatott [44]. A popu-

láció 12–16%-ában nem metabolizálódik – a folyamatot a CYP2D6 katalizálja –, így nem képződik *O*-dezmethyltramadol, mely az aktív metabolit. MOP-agonista szerotonin- és noradrenalin visszavétel-gátló hatással, így főleg a leszálló modulációs rendszer aktivitását fokozza. Már kis *iv.* dózisban is gátolja a didergést. Hányingerkeltő hatása eléggé kifejezett, egyéni érzékenység szerint. Az idősebb korosztályban gyakran dysphoriát, hallucinációkat okoz, főleg TCAD-kal együtt alkalmazva. A tramadol gyulladásgátló hatása segít a COVID-dal járó citokinvihar elnyomásában, csökkenti az IL6-, TNF $\alpha$ - és CRP-szinteket. NK- és T-sejt-aktiváló szerepe van, fokozza az IL2 kiválasztását, mely immunerősítő a SARS-CoV-2-vel szemben. Szerepe van a légzési elégtelenséggel kezelt súlyos állapotú betegeknél a fokozott fibrintermelés és polimerizáció csökkentésében, véd a thromboemboliás szövődményekkel szemben. Cardio-protectív hatását is feltételezik, csökkenti az LDH szintjét, mely minden súlyos állapotú COVID-19-betegben megjelenik. A tramadol fokozza az antioxidáns aktivitást. Hatékony fájdalomcsillapító, köhögéscsillapító, antipszichotikus hatása segítség a COVID-19-cel összefüggő organikus pszichoszindróma ellensúlyozásában. A tramadol baktericid hatású, például a *Pseudomonas aeruginosa*-val szemben, mely gyakori a kritikus állapotú COVID-19-betegekben [45].

### Támogató fájdalomcsillapítás

#### NMDA-receptor-antagonizmus

*Ketamin.* A ketamin ígéretes fájdalomcsillapító COVID-19-környezetben. Biztonságos, *iv.*, *im.*, *per os* adható anesztetikum, potens analgetikum, antidepresszív hatással. Emeli a vérnyomást, ami fontos a súlyos állapotú, egyébként is vazopresszorkezelésre szoruló betegeknél. Beavatkozásokhoz használva nem rontja a hemodinamikát, nem okoz légzésdepressziót. Csökkenti a további szedatívumigényt, mely károsan befolyásolja az immunológiai védekezést. Megelőzi a szedatívumok indukálta zavartságot és dezorientációt. Megelőzi a hangulatromlást, stabil szedációt vagy anesztéziát biztosít. Gyulladáscsökkentő hatása, csökkenti az IL6- és a CRP-szintet. A CRP-szint, a fehérvérsejtszám, a TNF $\alpha$ - és a TNF $\alpha$ -receptor-expresszió nem változott ketamin használatkor. A morfinhoz adva a ketamin jobb SpO<sub>2</sub>-értéket és magasabb légzésszámot ért el, 30 perc múlva a vitális paraméterek a kiindulási értékre tértek vissza [46].

#### A2-adrenoreceptor-agonizmus

*Dexmedetomidin.* A szelektív A2-adrenoreceptor-agonista dexmedetomidin az intenzív terápiás osztályokon széleskörűen használt szedatívum, az A2-adrenoreceptoron a perifériás modulációs rendszerre ható fájdalomcsillapító adjuváns. Használata nemcsak a delírium megfékezésében és a beteg analgoszedációjában hasznos, hanem az eddigi adatok szerint szervprotectív és antiinflammációs hatással is rendelkezik. A dexmedetomidin használá-

ta a COVID-19-ben megjelenő többszervi elégtelenség enyhítésére még klinikai vizsgálati eredményekre vár [47].

#### Nátriumcsatorna-blokád, regionális érzéstelenítés

A regionális érzéstelenítés blokkolja a károsító stimulus központi idegrendszerbe jutását, kivédi az általános érzéstelenítés mellékhatásait, potenciális szövődményeit. Hatékony fájdalomcsillapítást ér el, kevesebb a műtét utáni opioid és fájdalomcsillapító-igény, kisebb mértékű a stressz, a betegek szabadon fogyaszthatnak ételt, italt, kevesebb ápolást igényelnek. Ideg mellé ültetett katéterrel a fájdalomcsillapítás kitolható napokra, hetekre. Könnyebb, gyorsabb a mobilizáció, gyorsabb rehabilitációt és funkció-visszatérést érhetünk el. Amennyiben lehetséges, az epiduralis anesztézia, a spinalis anesztézia és a perifériás idegblokád preferált COVID-19-környezetben a nem érintett és COVID-19-fertőzött betegeknél. Hátrány, hogy kialakulóban lévő citokinvihar, vazopresszor igény esetén a spinalis és az epiduralis anesztézia ronthatja a hypotenziót. A perifériás idegblokád viszont nem befolyásolja a hemodinamikát. Az eddigi adatok alapján a regionális érzéstelenítés nem befolyásolja a kimenetelt. A COVID-19-es posztoperatív betegnél alkalmazott regionális anesztézia megteremti a fájdalommentes ébresztés lehetőségét, az opioid okozta légzésdepresszió kivédhető, a beteg extubálható, spontán légzésben hasra fordítható. Légúti érintettség esetén kerülendő vagy óvatosan végzendők a légzési izomzat funkcióját potenciálisan rontó proximális felső végtagi blokádok [48].

### Megbeszélés

Az új koronavírus okozta fertőzést követően számos tünet, többek között változatos képet mutató fájdalom jelentkezhet. A felszabaduló mediátorok szinte mindegyike fájdalomkeltő, a fájdalmak minden típusa és lokalizációja előfordulhat. Az erőforrások átcsoportosítása miatt a COVID-19-cel nem érintett betegek egy része kiesik az ellátási körből, komoly fájdalmakat okozó degeneratív ízületi fájdalmak műtéti megoldásai maradnak el, a betegek tovább kénytelenek megbirkózni fájdalmaikkal. A COVID-19-betegek mérsékelt tüneteikkel felvételes osztályokra kerülhetnek, ahol a személyzetnek a COVID-19-progresszió folyamatos értékelésén túl a korábban fennálló és az újonnan kialakuló tünetekkel – többek között a fájdalommal – is foglalkoznia kell. Az intenzív osztályokon kezelt súlyos, gyakran kritikus állapotú betegeknél a fájdalom kérdése mindennapos probléma [49]. A COVID-19 késői szövődményei nem ritkák; a betegek tüneteit folyamatosan követni és értékelni kell, mivel egy új angol tanulmány szerint az elbocsátott betegek közül minden tizedik meghal, és a betegek közel egyharmada újrafelvételt igényel az átlag 140 napos követési időszak alatt [50]. A COVID-19-cel összefüggő fájdalmak kezelésében a gyulladásra adott immunválaszt

és a citokinvihart kedvezően befolyásolni képes gyógyszerek állnak a középpontban. A legújabb tanulmányok nem mutattak különbséget az ibuprofén- és más NSAID-kezelés hatása és mellékhatása között. Az ASA-nak jelentősége lehet a COVID-19-et követő, thrombocytaaggregációval járó szövődmények tompításában. Intenzív fájdalom esetén az opioidok nélkülözhetetlennek tűnnek, de számos negatív hatásuk miatt folyamatos alkalmazásuk átgondolást érdemel. Enyhe opioidagonista választása esetén a tramadol előnyösnek tűnik. A folyamatos fentaniladagolást célszerű megszakítani, illetve leállítani; érdemes újraindítását a fájdalommal járó beavatkozások, ápolási teendők idejére tartogatni. Palliatív ellátás esetén az elsőként választható szer a kis dózisban titrált morfin. COVID-19-betegeknek a ketamin használata javasolható. A multimodális analgesia részeként alkalmazva, a regionális érzéstelenítés kivédi az általános érzéstelenítés szövődményeit, csökkenti az opioidok mellékhatásait az intra- és a posztoperatív periódusban.

## Következtetés

A SARS-CoV-2 okozta pandémia komoly terhet ró a betegekre és az egészségügyi ellátórendszerre. A COVID-19-fertőzés kapcsán megjelenő fájdalmak gyakori panaszok, az ellátórendszer minden szintjén megjelenhetnek. A COVID-19-cel összefüggő fájdalmak didaktikus csoportosításának ismerete, az adott területen a fájdalom értékelése és követése elősegítheti az optimális terápiát és a késői szövődmények megelőzését és kezelését.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? *J Med Virol.* 2020; 92: 719–725.
- [2] Luring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2 – what do they mean? *JAMA* 2021; 325: 529–531.
- [3] Cheng B, Hu J, Zuo X, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 1400–1405.
- [4] McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S, et al. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Rep.* 2021; 6: e885.
- [5] Piomelli D, Hohmann AG, Seybold V, et al. A lipid gate for the peripheral control of pain. *J Neurosci.* 2014; 34: 15184–15191.
- [6] Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): a literature review. *J Pain Res.* 2021; 14: 147–159.
- [7] Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep.* 2021; 6: e893.
- [8] Saeed U, Sellevoll HB, Young VS, et al. Covid-19 may present with acute abdominal pain. *Br J Surg.* 2020; 107: e186–e187.
- [9] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 767–783.
- [10] Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep.* 2021; 6: e884.
- [11] Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82: 378–383.
- [12] Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021; 93: 1013–1022.
- [13] Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605.
- [14] Mäkinen OJ, Bäcklund ME, Liisanantti J, et al. Persistent pain in intensive care survivors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2020; 125:149–158.
- [15] Malik GR, Wolfé AR, Soriano R, et al. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.* 2020; 125: e478–e480.
- [16] Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25: 1663–1669.
- [17] Furer V, Zisman D, Kibari A, et al. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford)* 2021; keab345.
- [18] Johannesen TB, Smeland S, Aaserud S, et al. COVID-19 in cancer patients, risk factors for disease and adverse outcome, a population-based study from Norway. *Front Oncol.* 2021; 11: 652535.
- [19] Dallari D, Zagra L, Cimatti P, et al. Early mortality in hip fracture patients admitted during first wave of the COVID-19 pandemic in Northern Italy: a multicentre study. *J Orthop Traumatol.* 2021; 22: 15.
- [20] Végh T, László I, Juhász M, et al. Practical aspects of anesthetic and perioperative care for COVID-19 patients. [A COVID-19-fertőzött betegek anesztéziájának és perioperatív ellátásának gyakorlati szempontjai.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 692–695. [Hungarian]
- [21] Fülesdi B, Sárkány P, Szentkereszty Z, et al. Challenges of intensive care and anesthesiology related to COVID-19 pandemic. Practical considerations. [Az aneszteziológiai és intenzív ellátás kihívásai a COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban. Gyakorlati ajánlás.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 652–659. [Hungarian]
- [22] Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, et al. Neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic: a literature review and practice recommendations. *Anaesthesia* 2020; 75: 1350–1363.
- [23] Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80: 943–951.
- [24] Robb CT, Goepp M, Rossi AG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2020; 177: 4899–4920.
- [25] Martins-Filho PR, do Nascimento-Júnior EM, Santos VS. No current evidence supporting risk of using ibuprofen in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2020; 74: e13576.
- [26] Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who

- tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2020; 17: e1003308.
- [27] Sütő G. The role of ibuprofen in the treatment of coronavirus infection. [Az ibuprofen helye a koronavírus-fertőzés kezelésében.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 2104–2106. [Hungarian]
- [28] Castro VM, Ross RA, McBride SM, et al. Identifying common pharmacotherapies associated with reduced COVID-19 morbidity using electronic health records. *medRxiv* 2020; 11.20061994.
- [29] Zheng W, Fan W, Zhang S, et al. Naproxen exhibits broad anti-influenza virus activity in mice by impeding viral nucleoprotein nuclear export. *Cell Rep.* 2019; 27: 1875–1885.e5.
- [30] Huh K, Ji W, Kang M, et al. Association of previous medications with the risk of COVID-19: a nationwide claims-based study from South Korea. *medRxiv* 2020; 04.20089904.
- [31] Lariccia V, Magi S, Serfilippi T, et al. Challenges and opportunities from targeting inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *J Clin Med.* 2020; 9: 4021.
- [32] Hong W, Chen Y, You K, et al. Celebrex adjuvant therapy on COVID-19: an experimental study. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 561674.
- [33] Gomeni R, Xu T, Gao X, et al. Model based approach for estimating the dosage regimen of indomethacin a potential antiviral treatment of patients infected with SARS CoV-2. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2020; 47: 189–198.
- [34] Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 110982.
- [35] Lerman TT, Sagi M, Shafir Y, et al. A possible increased risk of metamizole-associated neutropenia among COVID-19 patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87: 2902–2906. [First published: 17 December 2020]
- [36] Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41: 20–32.
- [37] Mudumbai SC, Mariano ER, Clark JD, et al. Collateral damage as crises collide: perioperative opioids in the COVID-19 era. *Pain Med.* 2020; 21: 3248–3249.
- [38] Fountas A, Chai ST, Kourkouti C, et al. Mechanism of endocrinology. *Endocrinology of opioids.* *Eur J Endocrinol.* 2018; 179: R183–R196.
- [39] Hudzik B, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzinska B. Consideration of immunomodulatory actions of morphine in COVID-19. Short report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24: 13062–13064.
- [40] Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol.* 2019; 10: 2904.
- [41] Ataei M, Shirazi FM, Lamarine RJ, et al. A double-edged sword of using opioids and COVID-19: a toxicological view. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2020; 15: 91.
- [42] Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, et al. Characteristics, symptom management, and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60: e77–e81.
- [43] Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, et al. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag.* 2008; 4: 27–33.
- [44] Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, et al. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front Immunol.* 2019; 10: 2914.
- [45] El-Ashmawy NE, Lashin AA, Okasha KM, et al. The plausible mechanisms of tramadol for treatment of COVID-19. *Med Hypotheses* 2021; 146: 110468.
- [46] Weinbroum AA. Perspectives of ketamine use in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2021; 36: e28.
- [47] Jain A, Lamperti M, Doyle DJ. Dexmedetomidine: another arrow in the quiver to fight COVID-19 in intensive care units. *Br J Anaesth.* 2021; 126: e35–e38.
- [48] Hotta K. Regional anesthesia in the time of COVID-19: a mini-review. *J Anesth.* 2021; 35: 341–344.
- [49] Severgnini P, Pelosi P, Contino E, et al. Accuracy of critical care pain observation tool and behavioral pain scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *Intensive Care* 2016; 4: 68.
- [50] Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n693.

(Almási Róbert Gyula dr.,  
Pécs, Keskeny dűlő 4., 7634  
e-mail: almasi.robert@pte.hu)

„Non facit ipse aeger quod sanus suaserit aegro.”  
(Nem tesszük betegen, amit betegeknek mi javallunk.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)