

1. Η παρακεταμόλη αδειάζει το σώμα από τη γλουταθειόνη και μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση των ασθενών με COVID-1

Μια ιταλική μελέτη με τίτλο “Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness?” (Η προκαλούμενη από παρακεταμόλη κατανάλωση της γλουταθειόνης: Υπάρχει σχέση με τη σοβαρή ασθένεια COVID-19;) υποστηρίζει ότι η λήψη παρακεταμόλης που προτείνεται από πολλούς γιατρούς για τη μείωση του πυρετού και άλλων συμπτωμάτων του COVID-19 αδειάζει το σώμα από τη γλουταθειόνη και ως εκ τούτου μπορεί να χειροτερέψει την κατάσταση των ασθενών, αφού τα χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης σχετίζονται με σοβαρή νόσηση από COVID-19.

Ας δούμε τι υποστηρίζουν οι ερευνητές αυτής της μελέτης. Η παρακεταμόλη έχει προταθεί ως ασφαλέστερη και προτεινόμενη εναλλακτική λύση για την πρώιμη και οικιακή διαχείριση του πόνου και του πυρετού σε ασθενείς με COVID-19 από ό, τι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Συγκεκριμένα, η παρακεταμόλη είναι ένα συγκεκριμένο ΜΣΑΦ με καθόλου ή αμελητέα αντιφλεγμονώδη και αντιαιμοπεταλιακή δράση, τις οποίες δράσεις έχουν τα ΜΣΑΦ, όπως η ιβουπροφαίνη. Παρά την έλλειψη αυτών των δυνητικά πολύτιμων δραστηριοτήτων, η παρακεταμόλη είναι το μόνο φάρμακο που χρησιμοποιείται συνεχώς για την έγκαιρη και οικιακή διαχείριση του COVID-19 χωρίς να υποβληθεί σε αξιολόγηση ασφάλειας. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, είχαν διατυπωθεί επανειλημμένα σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την πραγματική ασφάλεια της παρακεταμόλης.

Τα επίπεδα γλουταθειόνης και COVID-19

Στις 23 Ιουλίου του 2020 είχα δημοσιεύσει άρθρο με τίτλο «Γλουταθειόνη για την πρόληψη και θεραπεία του Covid-19» (<https://mariosdimopoulos.com/epidimies/gloutathioni-gia-tin-prolipsi-kai-therapeia-tou-covid-19/>). Επρόκειτο για μετάφραση μελέτης με τίτλο Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients (Ενδογενής ανεπάρκεια

της γλουταθειόνης ως η πιο πιθανή αιτία σοβαρών εκδηλώσεων και θανάτου σε ασθενείς με COVID-19) του Alexey Polonikov (ACS Infect. Dis. 2020, 6, 7, 1558–1562, Publication Date: May 28, 2020

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.0c00288>). Η N-ακετυλοκυστεΐνη χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη για την αύξηση των επιπέδων της γλουταθειόνης. Στις 20 Ιουλίου του 2021 δημοσίευσα ένα άρθρο με τίτλο «Η N-ακετυλοκυστεΐνη είναι πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία του COVID-19» (<https://mariosdimopoulos.com/epidimies/i-n-aketilokisteini-einai-poli-apotelesmatiki-sti-therapeia-tou-covid-dekaenia/>). Αναφερόμουν σε μια νέα μελέτη που δημοσιεύθηκε στο επιστημονικό περιοδικό Infectious Disease και επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της N-ακετυλοκυστεΐνης στη θεραπεία του COVID-19.

Οι ερευνητές της ιταλικής μελέτης για την παρακεταμόλη παρουσιάζουν πολλά ενδιαφέροντα στοιχεία για τη σχέση των επιπέδων της γλουταθειόνης με τον COVID-19. Ας δούμε τα στοιχεία που παρουσιάζουν:

Μια ενδιαφέρουσα ανακάλυψη στην κατανόηση της παθογένεσης του COVID-19 μπορεί να προέλθει από τρία ανεξάρτητα άρθρα που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Απριλίου και Μαΐου 2020, τα οποία επισημαίνουν τη σημασία των μειωμένων κυτταρικών επιπέδων γλουταθειόνης (GSH) και την ακεραιότητα των σχετικών οδών αντιοξειδωτικών στην παθογένεση του COVID-19 (Aydemir and Ulusu, 2020· Polonikov, 2020· Saadat, 2020).

Το πρώτο άρθρο είναι ένα σχόλιο που προτείνει την ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της φωσφορικής γλυκόζης-6 (G6PD) ως παράγοντα που συμβάλλει στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τον COVID-19 (Aydemir and Ulusu, 2020). Σύμφωνα με την άποψη των συγγραφέων, η ανεπάρκεια G6PD οδηγεί σε παράλληλο έλλειμμα στα επίπεδα γλουταθειόνης και στην αντιοξειδωτική δραστηριότητα, η οποία με τη σειρά της προκαλεί χαμηλότερη ικανότητα του ασθενούς να ξεπεράσει τη λοίμωξη SARS-CoV-2. Το δεύτερο άρθρο είναι μια ανθρώπινη οικολογική μελέτη που προτείνει την υπόθεση για συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης T1 (GSTT1) και της έκβασης του COVID-19 (Saadat, 2020). Χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις, οι μηδενικοί γονότυποι GSTT1 και GSTM1, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αρκετών πολυπαραγοντικών ασθενειών που σχετίζονται

με το οξειδωτικό στρες (Bolt and Thier, 2006), βρέθηκαν επίσης πιο επιρρεπείς στον COVID-19. Το τρίτο άρθρο είναι μια στοχαστική άποψη όπου ο συγγραφέας σχολιάζει τη σημασία της ακεραιότητας της αντιοξειδωτικής άμυνας σε ιογενείς λοιμώξεις και προτείνει την υπόθεση ότι τα χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης μπορεί να έχουν παθογενετικό ρόλο στον COVID-19, ειδικά στην εξέλιξη προς την πιο επιθετική παρουσίαση της ασθένειας (Polonikov, 2020). (Την τρίτη αυτή μελέτη την είχα παρουσιάσει στην ιστοσελίδα μου πέρσι, όπως ανέφερα προηγουμένως.)

Τους επόμενους μήνες δημοσιεύθηκαν άλλα άρθρα που ενισχύουν αυτήν την άποψη: μια αναζήτηση στο PubMed με τους όρους «COVID-19 AND glutathione» ανέκτησε 17 έγγραφές από την 1η Ιουνίου έως την 1η Σεπτεμβρίου 2020. Ανάμεσά τους μία από τους De Flora et al. (2020) – οι οποίοι δημοσίευσαν πρωτοποριακές μελέτες σχετικά με τη φαρμακολογική συνάφεια της πρόδρομης ουσίας της γλουταθειόνης N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) στις δεκαετίες του '80 και του '90 – τονίζει την ανάγκη για συμπλήρωμαθειολών τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία του COVID-19.

Η γλουταθειόνη, ένα άφθονο μόριο τριπεπτιδυλίου, συμβάλλει στην κατάσταση της υγείας του σώματος και των πνευμόνων (Cantin and Begin, 1991) και παίζει καθοριστικό ρόλο στην προστασία των κυττάρων από την κυτταρική βλάβη που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες, στην αποτοξίνωση των ξеноβιοτικών και στον μεταβολισμό των φαρμάκων (Cantoni et al., 1996). Τα μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης σχετίζονται με τα κοινά χαρακτηριστικά της γήρανσης καθώς και με ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων (Homma and Fujii, 2015), με συννοσηρότητες, με συνήθεια καπνίσματος που, κατά περιεργό τρόπο, αντιπροσωπεύουν τους κύριους παράγοντες κινδύνου για τον COVID-19.

Η αντοχή σε ιογενείς ασθένειες συσχετίζεται θετικά με την έκταση των αποθεμάτων γλουταθειόνης (Khomich et al., 2018). Τα υψηλότερα επίπεδα γλουταθειόνης έχουν συσχετιστεί με καλύτερη ανταπόκριση του ατόμου σε ιογενείς λοιμώξεις (De Flora et al., 1997; Lee, 2018): ειδικότερα, η γλουταθειόνη είναι γνωστό ότι προστατεύει τα ανοσοκύτταρα του ξενιστή που λειτουργούν σε περιβάλλοντα με οξειδωτικό στρες και συμβάλλει στη βέλτιστη λειτουργία τους. Οι αλλοιώσεις της ανοσολογικής απόκρισης που προκαλούνται από αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) έχουν προταθεί ως βασικός παράγοντας στην παθογένεση του COVID-19

και η αντιοξειδωτική παρέμβαση με τη NAC (N-ακετυλοκυστεΐνη) συνιστάται ως προληπτική και θεραπευτική στρατηγική (De Flora et al., 2020; Schönrich et al., 2020).

Είναι ενδιαφέρον ότι η προληπτική συμπλήρωση με NAC μειώσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικά εμφανούς γρίπης, ειδικά σε ηλικιωμένους πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου (De Flora et al., 1997). Αυτή η επίδραση μπορεί επίσης να εξαρτάται από την επαγόμενη από τη γλουταθειόνη αναχαίτιση της αναπαραγωγής διαφόρων αναπνευστικών ιών, μια επίδραση που θεωρείται ότι αποτρέπει τα αυξημένα ιικά φορτία και την επακόλουθη μαζική απελευθέρωση φλεγμονωδών κυττάρων στον πνεύμονα. δηλαδή καταιγίδα κυτοκινών (Palamara et al., 1996; Nencioni et al., 2003). Από αυτή την άποψη, η γλουταθειόνη μπορεί επίσης να έχει άμεσο δυναμικό κατά του SARS-CoV-2: πράγματι, μια υπολογιστική μελέτη δείχνει ότι η δέσμευση της πρωτεΐνης ακίδας με τον ACE2 είναι μέγιστη όταν οι ομάδες θείου ACE2 έχουν τη μορφή δισουλφιδίων και εξασθενεί όταν μειωθεί πλήρως σε θειόλες: ως εκ τούτου ένα προοξειδωτικό περιβάλλον με χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης θα ευνοούσε την κυτταρική είσοδο των ιών (Hati and Bhattacharyya, 2020).

Η ανεπάρκεια της γλουταθειόνης στο κυψελιδικό υγρό σε ασθενείς με ARDS βρέθηκε να συσχετίζεται με τον αυξημένο τραυματισμό και φλεγμονή των πνευμονικών κυττάρων που προκαλείται από ROS (Pacht et al., 1991; Soltan-Sharifi et al., 2007): Ο Soltan-Sharifi ανέφερε επίσης ότι η συμπληρωματική NAC είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη αυτής της επιβαρυντικής κατάστασης (Soltan-Sharifi et al., 2007). Παρεμπιπτόντως, τόσο το ARDS όσο και η καταιγίδα κυτοκινών χαρακτηρίζουν τα τελευταία στάδια του COVID-19 (Siddiqi και Mehra, 2020).

Τα επίπεδα γλουταθειόνης συσχετίζονται θετικά με εκείνα της ενεργού βιταμίνης D (Jain et al., 2014), της οποίας η ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί ότι παίζει επιζήμιο ρόλο στον COVID-19 (Grant et al., 2020; Jain and Parsanathan, 2020; Meltzer et al., 2020).

Η ανεπάρκεια γλουταθειόνης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του παράγοντα von Willebrand (Ibrahim et al., 2004) και τη συσσώρευση ROS, τα οποία επηρεάζουν την πήξη και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, βλάπτουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και προδιαθέτουν σε κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (Violi et al., 2017): συγκεκριμένα, η

υπερπηκτικότητα είναι μια εξέχουσα απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με COVID-19 (Giardini et al., 2020).

Συγκεκριμένα, τα χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης στο πλάσμα έχουν εντοπιστεί μαζί με τρεις άλλους κλινικούς δείκτες (ηλικία, αναλογία CD3 και συνολική πρωτεΐνη) ως προγνωστικός παράγοντας των σοβαρών/κρίσιμων συμπτωμάτων ασθενών με μόλυνση από COVID-19 (Sun et al., 2020).

Όλα τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται να έχουν κλινική συνάφεια: ο Polonikov, μελετώντας τέσσερις μέτριας-βαριάς μορφής περιπτώσεις COVID-19, διαπίστωσε ότι ενώ οι τρεις ασθενείς με φυσιολογικά/υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης στο πλάσμα ανέρρωσαν γρήγορα, αυτός με χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης, υψηλό ROS στο πλάσμα και ο λόγος ROS/GSH παρουσίασε την πιο σοβαρή ασθένεια και, κατά την ημερομηνία δημοσίευσης, ήταν ακόμα άρρωστος (Polonikov, 2020).

Σε άλλη αναφορά περιστατικού, δύο ασθενείς με πνευμονία COVID-19 αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με υψηλές δόσεις συμπληρωματικής ενδοφλέβιας γλουταθειόνης και από του στόματος NAC (Horowitz et al., 2020).

Τέλος, ο Ibrahim et al. ανέφερε την περίπτωση μιας ομάδας εννέα βαρέως άρρωστων ασθενών που έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με NAC (Ibrahim et al., 2020). Συγκεκριμένα, αυτές οι τρεις ανεξάρτητες αναφορές – αν και αναφέρονται μόνο σε δεκαπέντε περιπτώσεις – ενισχύουν αμοιβαία η μία την άλλη υπογραμμίζοντας τη σημασία των χαμηλών επιπέδων γλουταθειόνης στην κλινική εξέλιξη του COVID-19 καθώς και τη σημασία της διατήρησης/αναπλήρωσης των δεξαμενών γλουταθειόνης ως αντίμετρο κατά της τοξικότητας του SARS-CoV2. Για το σκοπό αυτό, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ασθένεια COVID-19 είναι η γήρανση, οι συννοσηρότητες, **η συνήθεια του καπνίσματος**, που χαρακτηρίζονται από εγγενώς χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα και υψηλούς λόγους ROS/GSH (Polonikov, 2020). Ως εκ τούτου, σύμφωνα με την αρχή της προφύλαξης, οποιαδήποτε κατάσταση που ενδέχεται να οδηγήσει σε περαιτέρω εξάντληση των αποθεμάτων γλουταθειόνης θα πρέπει να αποφεύγεται προσεκτικά.

Παρακεταμόλη για την πρόωμη διαχείριση του COVID-19: Μια κριτική άποψη

Πολλοί θεωρούν την παρακεταμόλη ασφαλέστερο φάρμακο από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Ωστόσο, αντίθετα με αυτή τη γνώμη, οι ερευνητές της ιταλικής μελέτης πιστεύουν ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση του COVID-19 είναι υψίστης σημασίας να ληφθεί δεόντως υπόψη το γεγονός ότι η παρακεταμόλη και οι μεταβολίτες της μειώνουν τα επίπεδα γλουταθειόνης, επίσης όταν χορηγούνται σε σχετικά χαμηλές δόσεις σε υγιείς εθελοντές (**Burgunder et al., 1989**· **Nuttall et al., 2003**· **Pujos-Guillot et al., 2012**· **Stahl et al., 2015**).

Αν και η πτώση της ηπατικής ή νεφρικής γλουταθειόνης είναι η πιο σχετική τοξικολογικά αλληλεπίδραση, η γλουταθειόνη πλάσματος, η ελεύθερη κυστεΐνη (**Burgunder et al., 1989**) και η αντιοξειδωτική ικανότητα (**Nuttall et al., 2003**) μειώθηκαν σημαντικά μετά από εφάπαξ χορήγηση 2 γρ. παρακεταμόλης ή 14 ημέρες θεραπευτικών δόσεων παρακεταμόλης σε εθελοντές ανθρώπους, αντίστοιχα. 3 γρ. παρακεταμόλης για 14 ημέρες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας οδήγησαν σε σημαντική μείωση των θειούχων αμινοξέων (**Pujos-Guillot et al., 2012**). Αξίζει ότι τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα μπορούν ακόμη και να αυξηθούν πάνω από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις επιδεινώνοντας την κατανάλωση θειόλης υπό συνθήκες δυσβίωσης του εντέρου (**Mukhtar et al., 2019**), μια άλλη κοινή κατάσταση στον πληθυσμό κινδύνου COVID-19 (**Aktas and Aslim, 2020**). Επιπλέον, κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν *in vitro* την ενδοκυτταρική γλουταθειόνη σε ανθρώπινα πνευμονικά μακροφάγα, πνευμονοκύτταρα τύπου II και λεμφοκύτταρα (**Estévez et al., 1994**; **Dimova et al., 2005**). Ιδιαίτερα, το άδειασμα της γλουταθειόνης στον βλεννογόνο των αεραγωγών θεωρείται ως ο πιο βιολογικά εύλογος μηχανισμός της καθιερωμένης επιδημιολογικής συσχέτισης μεταξύ της χρήσης παρακεταμόλης και του επιπολασμού/βαρύτητας του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες (**Shaheen et al., 2000**· **McBride, 2011**), κάτι που δείχνει ότι το άδειασμα της γλουταθειόνης μπορεί να λάβει χώρα και σε άλλα κλινικά περιβάλλοντα.

Οι οξειδωμένοι μεταβολίτες ιμίνης παρακεταμόλης-κινόνης έχουν επίσης αποδειχθεί ότι σχηματίζουν συζυγή γλουταθειόνης που αναστέλλουν την αναγωγή της γλουταθειόνης (GR): η μειωμένη δραστηριότητα της GR παρεμποδίζει την αποτοξίνωση και την αντιοξειδωτική ικανότητα του

κύκλου GSH-GSSG, επιδεινώνοντας περαιτέρω την προοξειδωτική κατάσταση του κυττάρου (Nýdlová et al., 2014).

Από μια διαφορετική τοξικολογική οπτική γωνία, μια μελέτη των Klorčič et al. υποδεικνύει ότι η παρακεταμόλη, απουσία επαρκών, φυσιολογικών επιπέδων γλουταθειόνης, μπορεί να προκαλέσει γονιδιοτοξικούς μεταβολίτες της κινόνης ιμίνης (Klorčič et al., 2015). Κατά συνέπεια, παρόλο που η κλινική εφαρμογή της παρακεταμόλης μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής, στην περίπτωση σοβαρά μειωμένων επιπέδων γλουταθειόνης, η παρακεταμόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά σε άτομα με σοβαρή μείωση της γλουταθειόνης που, πάλι, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή COVID -19 ασθένεια.

Η παραγωγή του μεταβολίτη ιμίνης κινόνης είναι ο κύριος υπεύθυνος για την τοξικότητα του ήπατος και των νεφρών από την παρακεταμόλη.

Το 97% της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που προκαλείται από φάρμακα έχουν αποδοθεί σε παρακεταμόλη.

Οι αλλοιώσεις των ηπατικών ενζύμων είναι πολύ συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν παρακεταμόλη, ακόμη και σε δοσολογία ρουτίνας. Η διατήρηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας των ασθενών είναι προφανώς σημαντική για την ικανότητα του οργανισμού να αντιδρά σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του COVID-19. Είναι σημαντικό ότι πρόσφατες αναφορές έδειξαν ότι περίπου το 2–11% των ασθενών με COVID-19 είχαν υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο (Jothimani et al., 2020) και ότι η μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι μάλλον συχνή κατά την πορεία της νόσου. Αυτές οι επιδράσεις, που προέρχονται είτε από την άμεση δράση του ιού είτε από τη χρήση φαρμάκων (δηλαδή λοπιναβίρη και ριτοναβίρη), έδειξαν συσχέτιση με την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης σε σοβαρές περιπτώσεις (Ali, 2020). Όσον αφορά τους νεφρούς, η σημασία τους στον COVID-19 είναι διπλή αφού η λειτουργία τους δεν είναι μόνο σημαντική για την ανάρρωση του ασθενούς, αλλά αποτελούν επίσης όργανο-στόχο του SARS-CoV-2 (Farouk et al., 2020).

Ως εκ τούτου, οποιαδήποτε πάθηση που ενδέχεται να βλάψει την κατάσταση του ήπατος και των νεφρών –συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης χρήσης παρακεταμόλης – θα πρέπει να αποφεύγεται

προσεκτικά, ειδικά σε ηλικιωμένους και συννοσηρείς πληθυσμούς όπου αυτά τα όργανα συχνά επηρεάζονται από προϋπάρχουσες παθήσεις.

Οι παραπάνω και άλλες αναφορές οδήγησαν τους Roberts et al. στα ακόλουθα συμπεράσματα σχετικά με την πραγματική ασφάλεια της παρακεταμόλης: «Πιστεύουμε ότι ο πραγματικός κίνδυνος της συνταγογράφησης παρακεταμόλης είναι υψηλότερος από αυτόν που γίνεται αντιληπτός επί του παρόντος στην κλινική κοινότητα. Δεδομένης της υψηλής χρήσης και της διαθεσιμότητάς του ως αναλγητικού χωρίς ιατρική συνταγή, δικαιολογείται μια συστηματική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της παρακεταμόλης σε μεμονωμένες καταστάσεις» (Roberts et al., 2016).

Συνολικά, αν και δεν υπάρχουν άμεσες ενδείξεις σε ασθενείς με COVID-19, η παρακεταμόλη είναι πιθανό να προάγει το άδειασμα της γλουταθειόνης, ειδικά σε εκείνες τις ομάδες πληθυσμού με υψηλότερο κίνδυνο (Mast et al., 2018).

2. Η ιβουπροφαίνη και άλλα αντιφλεγμονώδη επιδεινώνουν τον κορονοϊό

Οι αρμόδιοι για την υγεία επισημαίνουν ότι τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι γνωστό ότι αποτελούν κίνδυνο για άτομα με μολυσματικές ασθένειες, επειδή μειώνουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος. Το υπουργείο Υγείας πρόσθεσε ότι οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέξουν την παρακεταμόλη (Panadol), η οποία είναι επίσης γνωστή στις ΗΠΑ με τη γενική ονομασία ακεταμινοφαίνη (Tylenol), γιατί «θα μειώσει τον πυρετό χωρίς να αντισταθμίσει τη φλεγμονή» (1).

Ο γιατρός Dr. Amir Khan αναφέρει: «Τα αντιφλεγμονώδη είναι σημαντικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται από εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο για να βοηθήσουν στη θεραπεία του πόνου, των διαφορετικών τύπων αρθρίτιδας, των πονοκεφάλων, του πονόλαιμου και του κρυολογήματος. Γιατί λοιπόν θα πρέπει να είμαστε ξαφνικά προσεκτικοί σχετικά με τη χρήση τους; Παρά τα ευεργετικά αποτελέσματά τους, είναι γνωστό από καιρό ότι τα αντιφλεγμονώδη μπορούν να έχουν κατασταλτική επίδραση σε μέρη του ανοσοποιητικού μας συστήματος.

Όταν πρόκειται για τη λήψη αυτών των φαρμάκων για να διευκολύνουμε τα συμπτώματα του κοινού κρυολογήματος, δεν πρέπει πραγματικά να ανησυχούμε για αυτή την ελαφρά αλλά σημαντική μείωση στη δύναμη του ανοσοποιητικού μας συστήματος: Είναι πολύ απίθανο να αναπτύξουμε επιπλοκές από το κοινό κρυολόγημα... Αλλά χρειαζόμαστε το ανοσοποιητικό μας σύστημα στην κορυφαία κατάσταση λειτουργίας για να πολεμήσουμε τον κορονοϊό και να κερδίσουμε. Όταν ο ιός εισέλθει στο ανθρώπινο σώμα, προκαλεί ήπια έως σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, υψηλό πυρετό, βήχα και ενδεχομένως δυσλειτουργία πολλών οργάνων που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Ένα πρώιμο τμήμα της ανοσοποιητικής απάντησης του οργανισμού μας σε έναν τέτοιο ιό είναι η απελευθέρωση κυττάρων που ονομάζονται μαστοκύτταρα, τα οποία αποτελούν την πρώτη μας γραμμή άμυνας έναντι του ιού. Αυτά απελευθερώνονται πολύ γρήγορα από την αναπνευστική οδό μας – τη ρινική δίοδο και τις επενδύσεις των πνευμόνων. Όταν τα μαστοκύτταρα έρχονται σε επαφή με τον ιό, τότε ενεργοποιούν μια πολύ μεγαλύτερη ανοσολογική απόκριση, η οποία περιλαμβάνει την απελευθέρωση φλεγμονωδών χημικών ουσιών. Χρειαζόμαστε αυτές τις φλεγμονώδεις χημικές ουσίες για να βοηθήσουμε στην αντιμετώπιση του ιού μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Είναι η αποτελεσματικότητα αυτών των χημικών ουσιών που αποφασίζει αν ένα άτομο αναπτύσσει επιπλοκές από τον κορονοϊό ή κάνει πλήρη ανάρρωση. Εάν λάβουμε φάρμακα που εμποδίζουν αυτή την ανοσολογική απόκριση, όπως η ιβουπροφαίνη, αυτό μπορεί να μας οδηγήσει να μην καταπολεμήσουμε αποτελεσματικά την λοίμωξη, ενδεχομένως οδηγώντας σε μεγαλύτερη ασθένεια με μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών. Συνήθως χρησιμοποιούμενα αντιφλεγμονώδη περιλαμβάνουν την ιβουπροφαίνη, τη ναπροξένη, τη δικλοφενάκη και στεροειδή όπως η πρεδνιζολόνη (2).

Βρετανοί ειδικοί αντέδρασαν στις συμβουλές του Veran, λέγοντας ότι η παρακεταμόλη είναι μια προτιμώμενη επιλογή έναντι των ΜΣΑΦ (μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Ο **καθηγητής Ian Jones**, ιολόγος του Πανεπιστημίου της Reading, δήλωσε: «Οι συμβουλές σχετίζονται με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ιβουπροφαίνης, δηλαδή **επιβραδύνουν το ανοσοποιητικό σύστημα, γεγονός που μπορεί να επιβραδύνει τη διαδικασία ανάρρωσης**. Επιπλέον, είναι πιθανό, με βάση τη σημαντική βιβλιογραφία γύρω από το SARS I και τις ομοιότητες που ο νέος ιός (SARS-CoV-2) έχει με τον SARS I, ότι ο ιός μειώνει ένα βασικό ένζυμο που ρυθμίζει μερικώς τη συγκέντρωση νερού και αλάτων στο αίμα και μπορεί να αποτελεί μέρος

της πνευμονίας που παρατηρείται σε ακραίες περιπτώσεις. Η ιβουπροφαίνη επιδεινώνει αυτό ενώ η παρακεταμόλη δεν το κάνει (3).

Ο Dr. Rupert Beale, του Cell Biology of Infection στο Ινστιτούτο Francis Crick, δήλωσε ότι υπάρχει ένας «καλός λόγος για να αποφευχθεί η ιβουπροφαίνη, καθώς μπορεί να επιδεινώσει την οξεία βλάβη των νεφρών που προκαλείται από οποιαδήποτε σοβαρή ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ασθένειας COVID-19» (3).

Οι βρετανοί γιατροί πρότειναν στο παρελθόν να χρησιμοποιούν μόνο παρακεταμόλη ή ακεταμινοφαίνη για τη θεραπεία αναπνευστικών ασθενειών – συμπεριλαμβανομένου του βήχα, του κρυολογήματος και του πονόλαιμου. Οι ερευνητές του Πανεπιστημίου του Σαουθάμπτον βρήκαν το 2013 ότι ένας συνδυασμός παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης δεν συνιστάται και η ιβουπροφαίνη μπορεί να επιβραδύνει ακόμη και την ανάρρωση (3). Ο καθηγητής Paul Little, του Πανεπιστημίου του Σαουθάμπτον, ο οποίος ηγήθηκε της μελέτης, δήλωσε ότι η θεραπεία με ιβουπροφαίνη μπορεί να συμβάλει στην πρόοδο της ασθένειας. Είπε: «Αυτό μπορεί να έχει κάτι να κάνει με το γεγονός ότι η ιβουπροφαίνη είναι αντιφλεγμονώδης. Είναι πιθανό ότι το φάρμακο παρεμβαίνει σε ένα σημαντικό μέρος της ανοσολογικής απόκρισης και οδηγεί σε παρατεταμένα συμπτώματα ή την πρόοδο των συμπτωμάτων σε μερικά άτομα. Παρόλο που πρέπει να είμαστε λίγο προσεκτικοί, καθώς αυτά ήταν εκπληκτικά ευρήματα, προς το παρόν προσωπικά δεν θα συμβούλευα τους περισσότερους ασθενείς να χρησιμοποιούν ιβουπροφαίνη για έλεγχο των συμπτωμάτων για βήχα, κρυολογήματα και πονόλαιμο» (3).

Σύμφωνα με τον Jean-Louis Montastruc, επικεφαλής της φαρμακολογίας στο νοσοκομείο της Τουλούζ, στη Γαλλία, η ιβουπροφαίνη μπορεί να «περιπλέξει» τον ιό, αναφέρει ο The Guardian. Είπε στο ραδιόφωνο RTL: «Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών όταν υπάρχει πυρετός ή λοίμωξη» (3).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΡΘΡΟΥ : Η παρακεταμόλη αδειάζει το σώμα από τη γλουταθειόνη και μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση των ασθενών με COVID-1

- Aktas, B., Aslim, B. (2020). Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk. J. Biol.* 44, 265–272. doi: 10.3906/biy-2005-102
- Ali, N. (2020). Relationship Between COVID-19 Infection and Liver Injury: A Review of Recent Data. *Front. Med.* 7. doi: 10.3389/fmed.2020.00458
- Aydemir, D., Ulusu, N. N. (2020). Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 (COVID-19) infections and deaths? *Pathog. Glob. Health* 114, 109–110. doi: 10.1080/20477724.2020.1751388
- Bolt, H. M., Thier, R. (2006). Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr. Drug Metab.* 7, 613–628. doi: 10.2174/138920006778017786
- Bruce, E., Barlow-Pay, F., Short, R., Vilches-Moraga, A., Price, A., MCGovern, A., et al. (2020). Prior Routine Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Important Outcomes in Hospitalised Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* 9. doi: 10.3390/jcm9082586
- Brune, K., Renner, B., Tiegs, G. (2015). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur. J. Pain* 19, 953–965. doi: 10.1002/ejp.621
- Burgunder, J. M., Varriale, A., Lauterburg, B. H. (1989). Effect of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 36, 127–131. doi: 10.1007/BF00609183
- Cantin, A. M., Begin, R. (1991). Glutathione and inflammatory disorders of the lung. *Lung* 169, 123–138. doi: 10.1007/BF02714149
- Cantoni, O., Sestili, P., Palomba, L., Guidarelli, A., Cattabeni, F., Murray, D. (1996). Isolation and preliminary characterization of a Chinese hamster ovary cell line with high-degree resistance to hydrogen peroxide. *Biochem. Pharmacol.* 51, 1021–1029. doi: 10.1016/0006-2952(95)02436-0
- Capuano, A., Scavone, C., Racagni, G., Scaglione, F. (2020). NSAIDs in patients with viral infections, including Covid-19: Victims or perpetrators? *Pharmacol. Res.* 157, 104849. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104849
- Crpv De Tours, CRPV de Marseille (2019). *Rapport d'expertise – Infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuro-pulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique*. Comité technique de pharmacovigilance Française. Available at: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/159487/2090277/version/1/file/Rapport+ PV AINS-Tours Marseille +2019.pdf>.

Cumhur Cure, M., Kucuk, A., Cure, E. (2020). NSAIDs may increase the risk of thrombosis and acute renal failure in patients with COVID-19 infection. *Therapie* 75, 387–388. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.012

Danser, A. H. J., Epstein, M., Batlle, D. (2020). Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 75, 1382–1385. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15082

Day, M. (2020). Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 368, m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086

De Flora, S., Grassi, C., Carati, L. (1997). Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 10, 1535–1541. doi: 10.1183/09031936.97.10071535

De Flora, S., Balansky, R., La Maestra, S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J.* 34, 13185–13193. doi: 10.1096/fj.202001807

Dimova, S., Hoet, P. H., Dinsdale, D., Nemery, B. (2005). Acetaminophen decreases intracellular glutathione levels and modulates cytokine production in human alveolar macrophages and type II pneumocytes in vitro. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37, 1727–1737. doi: 10.1016/j.biocel.2005.03.005

Driver, B., Marks, D. C., Van Der Wal, D. E. (2019). Not all (N)SAID and done: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol intake on platelets. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 4, 36–45. doi: 10.1002/rth2.12283

Estévez, F., De Angelo, T., Vesell, E. S. (1994). Basal and paracetamol-depleted glutathione from human lymphocytes: ethnic variability. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam* 44, 48–54.

Farouk, S. S., Fiaccadori, E., Cravedi, P., Campbell, K. N. (2020). COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J. Nephrol.* 1–6. doi: 10.1007/s40620-020-00789-y

FitzGerald, G. A. (2020). Misguided drug advice for COVID-19. *Science* 367, 1434. doi: 10.1126/science.abb8034

Giardini, V., Carrer, A., Casati, M., Contro, E., Vergani, P., Gambacorti-Passerini, C. (2020). Increased sFLT1/PlGF ratio in COVID-19: a novel link to Angiotensin II-mediated endothelial dysfunction. *Am. J. Hematol.* 95, e188–e191. doi: 10.1002/ajh.25882

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 12, 988. doi: 10.3390/nu12040988

- Hati, S., Bhattacharyya, S. (2020). Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega* 5, 16292–16298. doi: 10.1021/acsomega.0c02125
- Homma, T., Fujii, J. (2015). Application of Glutathione as Anti-Oxidative and Anti-Aging Drugs. *Curr. Drug Metab.* 16, 560–571. doi: 10.2174/1389200216666151015114515
- Horowitz, R. I., Freeman, P. R., Bruzzese, J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir. Med. Case Rep.* 30, 101063. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101063
- Ibrahim, H. A., El-Meligi, A. A., Abdel-Hamid, M., Elhendy, A. (2004). Relations between von Willebrand factor, markers of oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* 10, Cr85–Cr89.
- Ibrahim, H., Perl, A., Smith, D., Lewis, T., Kon, Z., Goldenberg, R., et al. (2020). Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin. Immunol.* 219, 108544. doi: 10.1016/j.clim.2020.108544
- Jain, S. K., Parsanathan, R. (2020). Can Vitamin D and L-Cysteine Co-Supplementation Reduce 25(OH)-Vitamin D Deficiency and the Mortality Associated with COVID-19 in African Americans? *J. Am. Coll. Nutr.* 1–6. doi: 10.1080/07315724.2020.1789518
- Jain, S. K., Micinski, D., Huning, L., Kahlon, G., Bass, P. F., Levine, S. N. (2014). Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 1148–1153. doi: 10.1038/ejcn.2014.114
- Jothimani, D., Venugopal, R., Abedin, M. F., Kaliamoorthy, I., Rela, M. (2020). COVID-19 and the liver. *J. Hepatol.* doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
- Kaufmann, S. H. E., Dorhoi, A., Hotchkiss, R. S., Bartenschlager, R. (2018). Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17, 35–56. doi: 10.1038/nrd.2017.162
- Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B. (2018). Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses* 10, 392. doi: 10.3390/v10080392
- Klopčič, I., Poberžnik, M., Mavri, J., Dolenc, M. S. (2015). A quantum chemical study of the reactivity of acetaminophen (paracetamol) toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine with deoxyguanosine and glutathione. *Chem. Biol. Interact.* 242, 407–414. doi: 10.1016/j.cbi.2015.11.002
- Kowalewski, M., Fina, D., Słomka, A., Raffa, G. M., Martucci, G., Lo Coco, V., et al. (2020). COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Crit. Care (London)* 24, 205–205. doi: 10.1186/s13054-020-02925-3

Kutti Sridharan, G., Kotagiri, R., Chandiramani, V. H., Mohan, B. P., Vegunta, R., Vegunta, R., et al. (2020). COVID-19 and Avoiding Ibuprofen. How Good Is the Evidence? *Am. J. Ther.* 27, e400–e402. doi: 10.1097/mjt.0000000000001196

Lee, C. (2018). Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018, 6208067. doi: 10.1155/2018/6208067

Martins-Filho, P. R., Do Nascimento-Júnior, E. M., Santana Santos, V. (2020). No current evidence supporting risk of using Ibuprofen in patients with COVID-19. *Int. J. Clin. Pract.* e13576. doi: 10.1111/ijcp.13576

Mast, C., Dardevet, D., Papet, I. (2018). Impact of medication on protein and amino acid metabolism in the elderly: the sulfur amino acid and paracetamol case. *Nutr. Res. Rev.* 31, 179–192. doi: 10.1017/S0954422418000021

McBride, J. T. (2011). The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics* 128, 1181–1185. doi: 10.1542/peds.2011-1106

Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., Solway, J. (2020). Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw. Open* 3, e2019722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722

Messika, J., Sztrymf, B., Bertrand, F., Billard-Pomares, T., Barnaud, G., Branger, C., et al. (2014). Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J. Crit. Care* 29, 733–738. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.021

Micallef, J., Soeiro, T., Jonville-Béra, A. P. (2020a). COVID-19 and NSAIDs: Primum non nocere. *Thérapie* S0040-5957, 30142–30146. doi: 10.1016/j.therap.2020.07.008

Micallef, J., Soeiro, T., Jonville-Béra, A. P. (2020b). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Thérapie* 75, 355–362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003

Moore, N., Carleton, B., Blin, P., Bosco-Levy, P., Droz, C. (2020). Does Ibuprofen Worsen COVID-19? *Drug Saf* 43, 611–614. doi: 10.1007/s40264-020-00953-0

Mukhtar, I., Anwar, H., Hussain, G., Rasul, A., Naqvi, S. A. R., Faisal, M. N., et al. (2019). Detection of Paracetamol as substrate of the gut microbiome. *Pak. J. Pharm. Sci.* 32, 751–757.

Nencioni, L., Iuvara, A., Aquilano, K., Ciriolo, M. R., Cozzolino, F., Rotilio, G., et al. (2003). Influenza A virus replication is dependent on an antioxidant pathway that involves GSH and Bcl-2. *FASEB J.* 17, 758–760. doi: 10.1096/fj.02-0508fje

- Nuttall, S. L., Khan, J. N., Thorpe, G. H., Langford, N., Kendall, M. J. (2003). The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J. Clin. Pharm. Ther.* 28, 289–294. doi: 10.1046/j.1365-2710.2003.00493.x
- Nýdlová, E., Vrbová, M., Cesla, P., Jankovičová, B., Ventura, K., Roušar, T. (2014). Comparison of inhibitory effects between acetaminophen-glutathione conjugate and reduced glutathione in human glutathione reductase. *J. Appl. Toxicol.* 34, 968–973. doi: 10.1002/jat.2914
- Pacht, E. R., Timerman, A. P., Lykens, M. G., Merola, A. J. (1991). Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 100, 1397–1403. doi: 10.1378/chest.100.5.1397
- Palamara, A. T., Perno, C. F., Aquaro, S., Buè, M. C., Dini, L., Garaci, E. (1996). Glutathione inhibits HIV replication by acting at late stages of the virus life cycle. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12, 1537–1541. doi: 10.1089/aid.1996.12.1537
- Poggiali, E., Bastoni, D., Ioannilli, E., Vercelli, A., Magnacavallo, A. (2020). Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *Eur. J. Case Rep. Internal Med.* 7, 001646–001646. doi: 10.12890/2020_001646
- Polonikov, A. (2020). Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect. Dis.* 6, 1558–1562 doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00288
- Pujos-Guillot, E., Pickering, G., Lyan, B., Ducheix, G., Brandolini-Bunlon, M., Glomot, F., et al. (2012). Therapeutic paracetamol treatment in older persons induces dietary and metabolic modifications related to sulfur amino acids. *Age (Dordr.)* 34, 181–193. doi: 10.1007/s11357-011-9218-4
- Roberts, E., Delgado Nunes, V., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., et al. (2016). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
- Rothuizen, L. E., Livio, F., Buclin, T. (2020). [Drugs that aggravate the course of COVID-19: really?]. *Rev. Med. Suisse* 16, 852–854.
- Saadat, M. (2020). An evidence for correlation between the glutathione S-transferase T1 (GSTT1) polymorphism and outcome of COVID-19. *Clin. Chim. Acta* 508, 213–216. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.041
- Sansgiry, S. S., Bhansali, A. H., Bapat, S. S., Xu, Q. (2017). Abuse of over-the-counter medicines: a pharmacist's perspective. *Integr. Pharm. Res. Pract.* 6, 1–6. doi: 10.2147/iprp.s103494

Schönrich, G., Raftery, M. J., Samstag, Y. (2020). Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv. Biol. Regul.* 77, 100741. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100741

Sestili, P., Stocchi, V. (2020). Repositioning Chromones for Early Anti-inflammatory Treatment of COVID-19. *Front. Pharmacol.* 11, 854. doi: 10.3389/fphar.2020.00854

Shaheen, S. O., Sterne, J. A., Songhurst, C. E., Burney, P. G. (2000). Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 55, 266–270. doi: 10.1136/thorax.55.4.266

Siddiqi, H. K., Mehra, M. R. (2020). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 39, 405–407 doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

Smart, L., Fawkes, N. (2020). A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. *Inflammopharmacology* 1–12. doi: 10.1007/s10787-020-00745-z

Soeiro, T., Bourneau-Martin, D., Micallef, J., Jonville-Béra, A. P. (2020). Selected Abstracts from Pharmacology 2019 – Multisource comprehensive review on whether ibuprofen exacerbates bacterial infections. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 86, 1180–1228. doi: 10.1111/bcp.14266

Soltan-Sharifi, M. S., Mojtahedzadeh, M., Najafi, A., Reza Khajavi, M., Reza Rouini, M., Moradi, M., et al. (2007). Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum. Exp. Toxicol.* 26, 697–703. doi: 10.1177/0960327107083452

Stahl, S. H., Yates, J. W., Nicholls, A. W., Kenna, J. G., Coen, M., Ortega, F., et al. (2015). Systems toxicology: modelling biomarkers of glutathione homeostasis and paracetamol metabolism. *Drug Discovery Today Technol.* 15, 9–14. doi: 10.1016/j.ddtec.2015.06.003

Sun, L., Song, F., Shi, N., Liu, F., Li, S., Li, P., et al. (2020). Combination of four clinical indicators predicts the severe/critical symptom of patients infected COVID-19. *J. Clin. Virol.* 128, 104431. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104431

Tomera, K., Malone, R., Kittah, J. (2020). Hospitalized COVID-19 Patients Treated With Celecoxib and High Dose Famotidine Adjuvant Therapy Show Significant Clinical Responses. *SSRN (Preprint)*. doi: 10.2139/ssrn.3646583

Vaja, R., Chan, J. S. K., Ferreira, P., Harky, A., Rogers, L. J., Gashaw, H. H., et al. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1–9. doi: 10.1111/bcp.14514

Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 76, 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037

Veronese, N., Demurtas, J., Yang, L., Tonelli, R., Barbagallo, M., Lopalco, P., et al. (2020). Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front. Med. (Lausanne)* 7, 170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170

Violi, F., Loffredo, L., Carnevale, R., Pignatelli, P., Pastori, D. (2017). Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid. Redox Signal* 27, 1083–1124. doi: 10.1089/ars.2016.6963

Zolk, O., Hafner, S., Schmidt, C. Q. (2020). COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 393, 1131–1135. doi: 10.1007/s00210-020-01890-6

ΠΗΓΗ: Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front. Pharmacol.* 2020, 11:579944.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.579944/full>

Η ιβουπροφαίνη και άλλα αντιφλεγμονώδη επιδεινώνουν τον κορονοϊό

ΠΗΓΕΣ

1. Willser K. Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises. *The Guardian*. 14-3-2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/14/anti-inflammatory-drugs-may-aggravate-coronavirus-infection>
2. Khan A. Doctor's Note: Does ibuprofen make coronavirus worse? *Aljazeera*, 16-3-2020. <https://www.aljazeera.com/indepth/features/doctor-note-ibuprofen-coronavirus-worse-200316045046677.html>
3. Chalmers V. Taking ibuprofen and other over-the-counter anti-inflammatories may worsen coronavirus, French health minister warns. *Dailymail*. <https://www.dailymail.co.uk/news/article-8116349/Taking-ibuprofen-anti-inflammatories-worsen-coronavirus-French-doctor-warns.html>

