

Lek. Daniel Chober

Skuteczność leczenia immunomodulacyjnego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc COVID-19

Streszczenie w języku polskim

Zakażenie Covid-19 wiąże się z szeroką gamą objawów klinicznych, w dużej mierze powiązanych z replikacją wirusa, odpowiedzią immunologiczną i uszkodzeniem naczyń. Wczesna replikacja wirusa wiąże się z typową gamą objawów ostrej infekcji wirusowej, po których może nastąpić burza cytokin, która rozwija się w późniejszych stadiach infekcji, ponad 5-7 dni od początkowych objawów. Zmienność wariantów wirusa znacząco zmieniła przebieg choroby w czasie pandemii z istotnymi różnicami w kolejnych falach infekcji SARS-CoV-2.

Burza cytokin związana z COVID-19 (CS) jest unikalną formą odpowiedzi hiperzapalnej, którą scharakteryzowano w związku z zakażeniem SARS CoV-2. Burza cytokinowa spowodowana nadmiernym wydzielaniem cytokin prowadzi do ostrej ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Początek burzy cytokinowej przypomina zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS) z brakiem równowagi między odpowiedziami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. Do rozwoju burzy cytokinowej dochodzi najczęściej na początku 2. tygodnia infekcji w trzecim stadium choroby. W tym okresie leczenie immunomodulujące ma największą skuteczność.

Celem pracy doktorskiej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oraz amantadyny jako leków immunomodulacyjnych w COVID-19. W dotychczasowym piśmiennictwie brakowało klarownej informacji na temat skuteczności tocilizumabu u pacjentów przynajmniej 50% zajęciem płuc oraz wykładnikami biochemicznymi burzy cytokinowej. Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu u pacjentów z COVID-19 oraz zatorowością płucną nie było szerzej dyskutowane w dotychczasowej literaturze. Działanie immunomodulacyjne amantadyny było w ostatnich latach badane w schorzeniach neurologicznych oraz pourazowych uszkodzeniach mózgu wymagających leczenia w OIT. Postanowiliśmy ocenić skuteczność takiego leczenia u pacjentów hospitalizowanych w OIT z powodu zapalenia płuc związanego z COVID-19.

Badania powstały na bazie dużego zbioru danych o pacjentach obserwowanych w Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie. Baza danych zawierała informację o 4 287 pacjentach hospitalizowanych z zakażeniem SARS-CoV-2. W badaniu zebraliśmy dane kliniczne z dokumentacji medycznej (wiek, płeć, historię leczenia, czas pobytu w szpitalu, czas trwania leczenia na OIT, statystyki przeżycia, wyjściowe poziomy utlenowania krwi, wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz wybrane parametry laboratoryjne).

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. W leczeniu pacjentów z ciężkim lub krytycznym zapaleniem płuc związanym z COVID-19, u których rozwija się burza cytokinowa wyrażona wysokim poziomem interleukiny-6 (>100 pg/ml), podawanie tocilizumabu wraz ze standardowym leczeniem (opartym na deksametazonie, antybiotykoterapii i heparynie drobnocząsteczkowej) zapewnia znacznie lepszy efekt terapeutyczny od samego standardowego leczenia pod względem przeżycia, konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej i przyjęcia na OIT.
2. W przypadku pacjentów z ostrą zatorowością płucną z radiologicznie potwierdzonym co najmniej umiarkowanym zajęciem płuc związanym z COVID-19 podanie tocilizumabu wraz ze standardowym leczeniem (opartym na deksametazonie, antybiotykoterapii) daje znacznie gorszy efekt pod względem przeżycia niż samo leczenie standardowe. Dysfunkcyjna odpowiedź immunologiczna na SARS-COV-2 prowadząca do burzy cytokinowej może przyczynić się do wcześniejszego wystąpienia ostrego udaru niedokrwiennego lub zatorowości płucnej. Tocilizumab jest lekiem z wyboru u pacjentów wymagających terapii immunomodulacyjnej w celu zmniejszenia

nadmiernej produkcji cytokin. Należy go jednak stosować ze szczególną ostrożnością, szczególnie u pacjentów z potwierdzonym epizodem choroby zakrzepowo-zatorowej

3. Pacjenci leczeni na oddziałach intensywnej terapii z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej mogą odnieść korzyść z rozpoczęcia leczenia siarczanem amantadyny. Istotnie niższa śmiertelność wśród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w późniejszym okresie hospitalizacji, sugeruje brak wpływu amantadyny na ostrą fazę zakażenia SARS-CoV-2. Dokładny sposób działania leku jest nieznany i wymaga dalszych badań. Zasadne wydaje się przeprowadzenie dalszych badań, w tym randomizowanego badania kontrolowanego, zwłaszcza ze względu na niski koszt ewentualnego leczenia w przypadku potwierdzenia skuteczności.