

lek. Igor Karolak

Zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu) w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem SARS-CoV-2.

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Pandemia COVID-19 ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) 11 marca 2020 r. to globalny kryzys zdrowotny, który nadal dotyka ludzi na całym świecie. Infekcja może powodować szeroki zakres objawów, od łagodnych do ciężkich, jednak przede wszystkim powoduje objawy ze strony układu oddechowego, w tym gorączkę, kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu. COVID-19 może prowadzić do zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) u 15-30% pacjentów, który charakteryzuje się szybkim początkiem rozległego stanu zapalnego w płucach, prowadzi do zwiększonej przepuszczalności błony pęcherzykowo-włośniczkowej powodującej wyciek płynu do pęcherzyków płucnych, co utrudnia wymianę tlenu i dwutlenku węgla. Konsekwencją tego jest ciężka niewydolność oddechowa.

W wyniku infekcji SARS-CoV-2 może wykształcić się szereg objawów utrzymujących się już po ostrej fazie zakażenia, a ich częstość waha się od 10% do 35%. Należą do nich: duszność, zmęczenie, trudności z koncentracją (tzw. „mgła mózgowa”), ból stawów i długotrwała utrata smaku lub węchu. Inne objawy to bóle głowy, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej i problemy ze snem. Niestety u części pacjentów, głównie w przebiegu ARDS, infekcja COVID-19 może być powikłana zwłóknieniem płuc (PF).

Włóknienie płuc charakteryzuje się niezdolnością płuc do odbudowy uszkodzonego nabłonka pęcherzyków płucnych, przetrwaniem fibroblastów oraz nadmiernym odkładaniem kolagenu i innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Towarzyszy temu zniszczenie i zmiana prawidłowej architektury płuc prowadząca do zaburzenia ich funkcjonowania i wydolności organizmu, a w konsekwencji pogorszenia jakości życia. Dane obejmujące pacjentów po przebyciu COVID-19 wskazują na występowanie zmiany charakterystyczne dla PF u 10-15% ozdrowieńców.

Wyniki badań molekularnych i na zwierzętach sugerują, że wstępne leczenie spironolaktonem zmniejszało infiltrację neutrofili, indukcję syntazy tlenku azotu, stres oksydacyjny i uszkodzenia histopatologiczne tkanki płucnej, co uzasadnia podjęcie tematu zastosowania kanrenoinianu potasu (dożylniej postaci spironolaktonu) w prewencji włóknienia płuc po COVID-19.

Cele badania

Hipoteza badawcza zakładała, że zastosowanie kanrenoinianu potasu u pacjentów z COVID-19 ograniczy częstość występowania zwłóknienia płuc w przebiegu COVID-19, skróci czas leczenia w OAiT i zmniejszy śmiertelność w przebiegu infekcji. Celem ogólnym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanrenoinianu potasu w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z COVID-19.

Metody

W okresie od stycznia do sierpnia 2021 roku przeprowadzone zostało prospektywne podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne (RCT), zarejestrowane w bazie badań klinicznych ClinicalTrials.gov pod nazwą „Mineralocorticoid Receptor Antagonist and Pulmonary Fibrosis in COVID-19 (SpiroCOVID19)” o numerze identyfikacyjnym: NCT04912011. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (nr KB-0012/100/2020) i zostało przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi standardami prawnymi. Zostało również wpisane do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych URPL.

Do badania włączonych zostało 55 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w wieku od 18 do 90 lat z SpO₂ <94%, którzy mieli czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu COVID-19 oraz wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup. W grupie badanej otrzymywali dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 200 mg kanrenoinianu potasu rozpuszczonego w 100 ml 0,9% NaCl. Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 100 ml 0,9% NaCl. Zebrane zostały dane demograficzne, dotyczące współchorobowości oraz farmakologicznego leczenia przewlekłego, a w czasie interwencji monitorowano funkcje życiowe pacjentów oraz ewentualne działania niepożądane.

Zgodnie z pierwszo- i drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu zebrano również dane dotyczące hospitalizacji pacjenta w okresie do 90 dni od rozpoczęcia interwencji. Były to między innymi: czas trwania hospitalizacji, ilość dni tlenoterapii biernej, czas wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej, czas wentylacji mechanicznej, przyjęcie na Oddział Intensywnej Terapii, czas leczenia w warunkach OAiIT, zgon w trakcie badania.

Parametrami badanymi w 1. i 7. dniu interwencji były: morfologia krwi, stężenie CRP i prokalcytoniny, aktywność LDH, AspAT i AlAT, stężenia sodu, potasu i chlorków, D-dimerów oraz ferrytyny we krwi. Procedura badawcza obejmowała również zamrożenie krwi z 1. i 7. dnia interwencji i poddanie analizie immunofenotypowej; zbadano takie parametry jak: odsetek limfocytów T CD4+, T CD3+, IL-1 β na limfocytach i całkowita liczba IL-1 β , IL-2 na limfocytach, całkowita liczba IL -2, TNF- α na limfocytach vs. całkowita liczba TNF- α .

Oceny zwłóknienia płuc w TK klatki piersiowej dokonano na podstawie Total Fibrosis Score. Do oceny dynamiki ustępowania zmian w USG płuc użyto protokołu opracowanego na potrzeby niniejszego badania, oceniając natężenie zmian w 4-stopniowej skali, natomiast do oceny wydolności fizycznej użyto sześciominutowego testu marszowego (6MWT).

Wyniki

Zrandomizowano 55 pacjentów, a do końcowej analizy włączono 49 (24 w grupie interwencyjnej i 25 w grupie kontrolnej). W grupie placebo stwierdzono istotnie częstsze występowanie choroby niedokrwiennej serca, a wynik w Klinicznej Skali Kruchości (CFS) był istotnie wyższy, obciążenie innymi chorobami współistniejącymi i leczenie przewlekłe nie różniło się istotnie, z wyjątkiem tego, że pacjenci w grupie badanej częściej stosowali doustne leki przeciwcukrzycowe.

Podanie kanrenoinianu potasu nie miało istotnego wpływu na oddzielne czasy wspomaganego wentylacji (mechanicznej, tlenoterapii biernej lub HFNOT), długość pobytu w szpitalu, odsetek przyjęć lub długość leczenia na OAiIT, a uzyskane we wszystkich punktach czasowych różnice wyników USG i TK płuc nie były statystycznie istotne.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami we wstępnych badaniach laboratoryjnych uzyskanych w 1. i 7. dobie obejmujących m. in. liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne, prokalcytoninę i stężenie jonów we krwi. Wyniki analiz cytometrycznych krwi nie różnił się statystycznie między grupami, ale porównania wewnątrzgrupowe wykazały istotne różnice w parametrach zapalnych między dniem 1. i dniem 7. dotyczące odsetka komórek CD3+, ekspresji IL-2 i TNF- α ogólnie i na limfocytach oraz stężenia IL-6.

Wyniki testu NEWS w obu grupach nie różniły się istotnie statystycznie w żadnym z punktów czasowych, a różnice osiągnięte podczas 6MWT nie były istotnie ani w 30., ani w 90. dniu od randomizacji. Śmiertelność wewnątrzszpitalna i w 90. dniu wśród pacjentów nieutraconych z obserwacji nie była istotnie różna, tak samo jak częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach.

Wnioski

Przeprowadzone przez autora randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne wykazało, że podawanie kanrenoinianu potasu pacjentom z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19 nie wiązało się z krótszym czasem wentylacji mechanicznej, krótszym czasem tlenoterapii biernej, krótszym czasem hospitalizacji, mniejszymi zmianami zwłóknieniowymi w obrazowaniu TK lub mniejszą ekspresją badanych markerów stanu zapalnego. Ogólna śmiertelność nie różniła się istotnie między grupami. Zdarzenia niepożądane odnotowane w tym badaniu nie uległy znacznemu nasileniu przez podawanie kanrenoinianu potasu, co przemawia za bezpieczeństwem terapii. Wszelkie możliwe korzyści ze stosowania kanrenoinianu potasu jako leku antyfibrotycznego u pacjentów z COVID-19 wymagają dalszych badań. Obecnie nie rekomenduje się użycia kanrenoinianu potasu w rutynowym leczeniu następstw COVID-19.