

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE
Wydział Medycyny i Stomatologii



lek. Igor Karolak

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

The use of a mineralocorticoid receptor antagonist (potassium canrenoate)
in the treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2
infection.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotorka: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotfis

Szczecin 2024 r.

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania
Pani prof. dr hab. n. med. Katarzynie Kotfis,
która wprowadziła mnie w świat nauki oraz
dzięki której rozprawa ta została w ogóle zrealizowana
i nie została ostatecznie porzucona, mimo wielu podjętych prób.*

Pracę dedykuję

mojemu śp. Dziadkowi, którego marzeniem
było dotrzeć do momentu jej obrony oraz

tym, którzy również cierpią katusze
przygotowując rozprawy podobne do tej.

Oby wszyscy zaznali spokoju.

Spis treści

SKRÓTY UŻYTE W PRACY.....	6
1. WSTĘP	9
1.1. PANDEMIA COVID-19.....	9
1.2. OBJAWY WYWOŁYWANE PRZEZ INFEKCJĘ SARS-CoV-2	9
1.3. PRZEWLEKŁE NASTĘPSTWA COVID-19.....	11
1.4. WŁÓKNIENIE PŁUC JAKO PROBLEM MEDYCZNY	12
1.5. METODY DIAGNOSTYKI WŁÓKNIENIA PŁUC.....	13
1.6. EPIDEMIOLOGIA ZWŁÓKNIENIA PŁUC PO INFEKCJI SARS-CoV-2.....	14
1.7. CZYNNIKI RYZYKA WŁÓKNIENIA PŁUC PO INFEKCJI SARS-CoV-2.	15
1.8. ETIOPATOGENEZA WŁÓKNIENIA PO COVID-19	16
1.9. UZASADNIENIE DO STOSOWANIA SPIRONOLAKTONU	18
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	20
2.1. CELE OGÓLNE I ZAŁOŻENIA BADAWCZE	20
2.2. CELE SZCZEGÓŁOWE	20
3. MATERIAŁ I METODY.....	22
3.1. GRUPA BADANA	22
<i>Kryteria włączenia.....</i>	<i>22</i>
<i>Kryteria wyłączenia</i>	<i>22</i>
3.2. METODY GROMADZENIA DANYCH	25
3.2.1. <i>Dane demograficzne i ocena wstępna.....</i>	<i>25</i>
3.2.2. <i>Podział na podgrupy i randomizacja.....</i>	<i>25</i>
3.2.3. <i>Dane dotyczące postępowania w czasie interwencji.....</i>	<i>26</i>
3.2.4. <i>Postępowanie w trakcie całego okresu obserwacji</i>	<i>26</i>
3.3. ANALIZA WYBRANYCH PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH ORAZ MORFOLOGII KRWI	26
3.4. ANALIZA BADAŃ OBRAZOWYCH ORAZ TESTÓW WYDOLNOŚCIOWYCH.....	27
3.4. PUNKTY KOŃCOWE.....	29
3.5. WZGLĘDY ETYCZNE.....	30
3.6. ANALIZA STATYSTYCZNA	31
4. WYNIKI BADAŃ.....	32
4.1. CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA GRUPY BADANEJ	32
4.2. WPŁYW LECZENIA NA CZAS WSPOMAGANIA WENTYLACJI	34
4.3. WPŁYW LECZENIA NA DŁUGOŚĆ HOSPITALIZACJI, PRZYJĘCIE I CZAS LECZENIA NA OAIIT	35
4.4. WPŁYW LECZENIA NA WYNIKI OBRAZOWANIA PŁUC	36
4.5. WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH	37
4.2.1. <i>Podstawowe badania kontrolne.....</i>	<i>37</i>
4.2.2. <i>Dodatkowe markery stanu zapalnego.....</i>	<i>39</i>
4.2.3. <i>Wewnątrzgrupowe porównanie pomiędzy grupami w Dniu 1. versus Dniu 7.....</i>	<i>40</i>
4.6. WPŁYW LECZENIA NA OGÓLNA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA.....	43
4.7. ŚMIERTELNOŚĆ.....	45
4.8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	45

5. DYSKUSJA	47
CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA GRUPY BADANEJ	47
WPŁYW LECZENIA NA CZAS WSPOMAGANIA WENTYLACJI MECHANICZNEJ	48
WPŁYW LECZENIA NA DŁUGOŚĆ HOSPITALIZACJI, PRZYJĘCIE I CZAS LECZENIA NA OAIIT	49
WPŁYW LECZENIA NA WYNIKI OBRAZOWANIA PŁUC	50
WPŁYW LECZENIA NA WYNIKI BADAŃ DODATKOWYCH MARKERÓW STANU ZAPALNEGO	51
WPŁYW LECZENIA NA OGÓLNA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA.....	55
ŚMIERTELNOŚĆ.....	55
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	58
OGRANICZENIA PRACY	58
6. WNIOSKI.....	59
6.1. WNIOSKI OGÓLNE.....	59
6.2 WNIOSKI SZCZEGÓŁOWE.....	59
6.3. PODSUMOWANIE WNIOSKÓW	60
7. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	61
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT)	65
9. BIBLIOGRAFIA	69
SPIS TABEL.....	85
SPIS RYCIN	86

Skróty użyte w pracy

- 6MWT - (ang. 6 Minute Walk Test) test 6-minutowego marszu
- aaPO₂ - (ang. alveolar-arterial oxygen tension difference) różnica ciśnienia pęcherzykowo-tętniczego dla O₂
- ACE2 - (ang. Angiotensin converting enzyme 2) enzym konwertujący angiotensynę
- ALT - (ang. alanine transaminase) aminotransferaza alaninowa
- APC – (ang. allophycocyanin) allofikocyjanina
- ARDS - (ang. acute respiratory distress syndrome) zespół ostrej niewydolności oddechowej
- ASA - (ang. acetylsalicylic acid) kwas acetylosalicylowy
- ASA (skala) - (ang. American Society of Anesthesiologists) Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów
- AST - (ang. aspartate aminotransferase) aminotransferaza asparaginianowa
- BMI - (ang. Body Mass Index) wskaźnik masy ciała
- CD - (ang. Cluster of Differentiation) marker różnicowania komórkowego
- CFS - (ang. Clinical Frailty Scale) Kliniczna Skala Kruchości
- COVID-19 - (ang. coronavirus disease 2019)
- CRF - (ang. Case Report Form) Karta Obserwacji Klinicznej
- CRP - (ang. C-reactive protein) białko C-reaktywne
- CT - (ang. computer tomography) tomografia komputerowa
- DLCO - (ang. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla
- ECM - (ang. extracellular matrix) macierz pozakomórkowa
- ESICM - European Society of Intensive Care Medicine
- FEV₁ - (ang. forced expiratory volume) nasiloną objętość wydechowa (1. sekunda)
- FGF - (ang. fibroblast growth factor) czynnik wzrostu fibroblastów
- FMO - (ang. Fluorescence Minus One)
- FVC - (ang. forced vital capacity) nasiloną objętość życiowa
- HFNOT - (ang. high-flow nasal oxygen therapy) wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa
- ICH-GCP - (ang. International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice) Międzynarodowa Konferencja Harmonizacji Dobrej Praktyki Klinicznej

-
- IL-1 β - interleukina 1 β
 - IL-2 - interleukina 2
 - IL-33 - interleukina 33
 - IL-6 - interleukina 6
 - IFN γ - interferon gamma
 - IPF - (ang. idiopathic pulmonary fibrosis) idiopatyczne włóknienie płuc
 - iv - (ang. intravenous) dożylnie
 - LDH - (ang. lactate dehydrogenase) dehydrogenaza mleczanowa
 - LUS - (ang. lung ultrasound) ultrasonografia płuc
 - Me - mediana
 - MR - (ang. magnetic resonance) rezonans magnetyczny
 - MRA - (ang. mineralocorticoid receptor antagonist) antagonist receptora mineralokortykoidowego
 - MV - (ang. mechanical ventilation) wentylacja mechaniczna
 - NEWS2 - (ang. National Early Warning Score 2)
 - NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
 - NOAC - (ang. novel oral anticoagulants) doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K
 - NYHA - (ang. New York Heart Association)
 - OAiT - oddział anestezjologii i intensywnej terapii
 - PCT - (ang. procalcitonin) prokalcytonina
 - PDE - (ang. phosphodiesterase) fosfodiesteraza
 - PDGF - (ang. platelet-derived growth factor) płytkopochodny czynnik wzrostu
 - PE – (ang. phycoerythrin) fikoerytryna
 - PO - (ang. passive oxygenation) tlenoterapia bierna
 - POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - RCT - (ang. randomized controlled trial) randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
 - RAA – (układ) renina-angiotensyna-aldosteron
 - ROS - (ang. reactive oxygen species) reaktywne formy tlenu
 - rt-PCR - (ang. real-time polymerase chain reaction) reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym
 - SAE - (ang. serious adverse event) poważne działania niepożądane

- SARS-CoV-2 - ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SCT - skurczowe ciśnienie tętnicze
- SD - (ang. standard deviation) odchylenie standardowe
- TFS - ang. Total Fibrosis Score
- TGF- β transformujący czynnik wzrostu b1
- TIA - (ang. Transient ischemic attack) przemijający atak niedokrwienny
- TK - tomografia komputerowa
- TMPRSS2 - (ang. transmembrane serine protease 2) transbłonowa proteaza serynowa 2
- TNF- α - (ang. tumor necrosis factor alpha) czynnik martwicy nowotworów alfa
- URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
- VC - (ang. vital capacity) objętość życiowa
- VEGF - (ang. vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
- WHO - (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

1. WSTĘP

1.1. Pandemia COVID-19

Pandemia COVID-19, znana również jako pandemia wirusa koronawirusa, to globalny kryzys zdrowotny, który rozpoczął się pod koniec 2019 roku i nadal dotyka ludzi na całym świecie. Jest ona spowodowana nowym koronawirusem SARS-CoV-2 i ma głęboki wpływ na zdrowie publiczne, gospodarkę i życie codzienne na całym świecie. Nadwyrężyła systemy opieki zdrowotnej, zakłóciła codzienne życie i spowodowała wiele zgonów na całym świecie. Ognisko zostało po raz pierwszy zidentyfikowane w grudniu 2019 r. w mieście Wuhan w prowincji Hubei w Chinach [1,2]. Wirus szybko rozprzestrzenił się na inne kraje i regiony, co doprowadziło do ogłoszenia przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) 11 marca 2020 r. globalnej pandemii [3]. Wirus przenoszony jest z osoby na osobę głównie drogą kropelkową, ale można się nim także zarazić poprzez dotknięcie powierzchni skażonych wirusem, a następnie kontakt z błonami śluzowymi [4,5]. Wirus może powodować szeroki zakres objawów, od łagodnych do ciężkich, a u niektórych zarażonych osób może przebiegać bezobjawowo [1,2,6]. Opracowanie szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 stanowiło ważny kamień milowy w walce z pandemią. Z czasem pojawiło się jednak kilka nowych wariantów wirusa, a niektóre z nich wzbudziły obawy ze względu na zwiększoną zdolność przenoszenia się lub potencjalny wpływ na skuteczność szczepionki [7–9].

1.2. Objawy wywoływane przez infekcję SARS-CoV-2

Objawy COVID-19 mogą się różnić w zależności od osoby. Wirus może powodować zmęczenie, bóle mięśni lub ciała, brak węchu, ból głowy i objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty lub biegunka [10–12]. Jednak przede wszystkim powoduje objawy ze strony układu oddechowego, w tym gorączkę, kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu [10,11]. Ponadto COVID-19 może prowadzić do zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej [13].

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) to ciężki i zagrażający życiu zespół chorobowy dotyczący płuc [14,15]. Charakteryzuje się szybkim początkiem rozległego stanu zapalnego w płucach, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności błony pęcherzykowo-włośniczkowej powodującej wyciek płynu do pęcherzyków płucnych, co utrudnia wymianę tlenu i dwutlenku węgla [14,15]. Konsekwencją tego jest ciężka niewydolność oddechowa i znaczne ograniczenie dopływu tlenu do najważniejszych narządów organizmu.

Poza infekcją wirusową ARDS może być spowodowany wieloma innymi stanami, w tym innym niż wirusowe zapaleniem płuc, sepsą, aspiracją treści żołądkowej, urazem i innymi czynnikami prowadzącymi do uszkodzenia płuc [14]. Można go leczyć za pomocą wentylacji mechanicznej, aby zapewnić odpowiednie dotlenienie i wsparcie układu oddechowego, jednocześnie eliminując przyczynę zespołu [14,16]. Wymaga intensywnej opieki medycznej i ścisłego monitorowania ze względu na wysoką śmiertelność [17].

Definicja berlińska, opracowana w 2012 roku, jest powszechnie akceptowana w diagnostyce ARDS [18]. Zgodnie z tą definicją ARDS diagnozuje się na podstawie następujących kryteriów:

1. Objawy muszą wystąpić w ciągu tygodnia od znanego urazu klinicznego (np. zapalenia płuc, urazu) lub pojawienia się lub pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego.
2. Obustronne zmętnienia na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej lub tomografii komputerowej, których nie można w pełni wyjaśnić innymi stanami, takimi jak wysięk opłucnowy.
3. Niewydolność oddechowa nie powinna być spowodowana przede wszystkim niewydolnością serca lub przeciążeniem płynami.
4. Istnieją różne poziomy ARDS w zależności od stopnia hipoksemii (niski poziom tlenu we krwi), mierzonego stosunkiem ciśnienia parcjalnego tlenu tętniczego (PaO₂) do ułamkowego tlenu wdychanego (FiO₂):
 - Łagodny ARDS: stosunek PaO₂/FiO₂ < 300 z dodatnim ciśnieniem końcowo-wydechowym (PEEP) lub ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) ≥ 5 cm H₂O.
 - Umiarkowany ARDS: stosunek PaO₂/FiO₂ < 200 przy PEEP ≥ 5 cm H₂O.
 - Ciężki ARDS: stosunek PaO₂/FiO₂ < 100 przy PEEP ≥ 5 cm H₂O.

Najnowsze wytyczne panelu eksperckiego European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2023 dotyczące ARDS sugerują zmiany w kryteriach berlińskich [19].

Eksperti sugerują, że należy zmodyfikować definicję ARDS, aby pacjenci otrzymujący wysokoprzepływową tlenoterapię donosową (HFNOT) mogli kwalifikować się do kryterium utlenowania, nawet jeśli nie są wentylowani przy użyciu PEEP ≥ 5 cmH₂O. Podejście to sprawdza się w przypadku wielu pacjentów z ciężką hipokseją, leczonych dużymi przepływami i wysokimi wartościami FiO₂ przy użyciu HFNOT [20]. Niektórzy zwolennicy nowej definicji

idą dalej, twierdząc, że wymóg PEEP powinien zostać zniesiony niezależnie od używanego urządzenia dostarczającego tlen, aby umożliwić diagnozowanie ARDS w lokalizacjach bez stałego dostępu do HFNO lub wentylacji mechanicznej. Przeciwnicy twierdzą, że takie podejście może osłabić powagę ciężkości choroby pacjentów ze zdiagnozowanym ARDS, ponieważ obejmowałoby również pacjentów z lepszym rokowaniem [21].

Podobnie w ostatniej dekadzie wzrosło wykorzystanie stosunku SpO_2/FiO_2 (S/F) zamiast stosunku PaO_2/FiO_2 (P/F) jako miary stopnia hipoksemii [22,23]. Zwolennicy argumentują, że stosunek S/F jest mniej inwazyjny i łatwiej dostępny, zwracając uwagę na jego zastosowanie w obecnych RCT [24]. Kontrargumentem jest jednak to, że pomiary SpO_2 są niedokładne, szczególnie u pacjentów z ciemniejszą skórą (przy większej zawartości melaniny) oraz u pacjentów we wstrząsie i/lub ze słabą perfuzją dystalną. Ponadto wielu pacjentów leczy się tak, aby utrzymać SpO_2 na poziomie przekraczającym 97%, co skutkuje niemiernym stosunkiem S/F [25].

Włączenie kryterium zmian obecnych w radiogramie klatki piersiowej pozostaje kwestią otwartą ze względu na jego wiarygodność umiarkowaną do słabej [26,27] i ograniczoną dostępność w niektórych sytuacjach. Inne podejścia do radiografii w ARDS, nad którymi debatowano w ciągu ostatniej dekady, obejmują całkowite wyeliminowanie kryterium radiograficznego; nadanie pełnej wagi diagnostycznej jednostronnym zmętnieniom spełnienia kryteriów ARDS, tak jak to miało miejsce w przypadku intensywnej opieki pediatrycznej [28]; wymaganie tomografii komputerowej w celu spełnienia pełnej definicji oraz wprowadzenie ultrasonografii płuc w celu spełnienia kryteriów definicji.

1.3. Przewlekłe następstwa COVID-19

W wyniku infekcji SARS-CoV-2 może wykształcić się szereg objawów utrzymujących się już po ostrej fazie zakażenia. Część z przetrwałych objawów, które utrzymują się przez tydzień lub miesiące po ustąpieniu ostrej fazy zakażenia, może zaliczać się do tak zwanego przewlekłego COVID (ang. long-COVID). Chociaż wiele osób chorych na COVID-19 doświadcza łagodnych objawów lub przebiegu bezobjawowego, a następnie wraca do zdrowia w ciągu kilku tygodni, u niektórych z nich nadal odczuwa się szereg objawów długo po początkowej infekcji [29]. Dokładne przyczyny przewlekłego COVID nie są w pełni poznane i prawdopodobnie są to złożone wzajemne wpływy różnych czynników, w tym odpowiedzi immunologicznej organizmu, stanu zapalnego i potencjalnych utrzymujących się cząstek wirusa [30,31].

Nasilenie i kombinacja objawów mogą się znacznie różnić u poszczególnych osób, a częstotliwość utrzymujących się objawów u pacjentów po łagodnym zakażeniu COVID-19 waha się od 10% do 35% [29]. Potencjalnie powiązanymi czynnikami ryzyka są podeszły wiek, płeć żeńska, ciężki stan kliniczny, duża liczba chorób współistniejących, hospitalizacja i suplementacja tlenem w ostrej fazie [32].

Typowe objawy przewlekłego COVID to duszność, zmęczenie, trudności z koncentracją (często określane jako „mgła mózgowa”), ból stawów i długotrwała utrata smaku lub węchu [29,32,33]. Inne objawy mogą obejmować bóle głowy, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej i problemy ze snem [29,32,33].

Niestety w ostrym przebiegu choroby 15-30% pacjentów może rozwinąć ARDS [13]. Mimo czynionych w przypadkach ostrej infekcji znacznych wysiłków w kontrolowaniu procesu zakaźnego, aby zapobiec dalszemu uszkodzeniu płuc, u części pacjentów dochodzi zwłóknienia płuc jako nieodłącznego następstwa ARDS [34–36].

1.4. Włóknienie płuc jako problem medyczny

Włóknienie płuc jest patologiczną konsekwencją ostrych i przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc, w etiopatogenezie których coraz częściej jako tło sugerowane są infekcje wirusowe. Charakteryzuje się ono niezdolnością płuc do odbudowy uszkodzonego nabłonka pęcherzyków płucnych, przetrwaniem fibroblastów oraz nadmiernym odkładaniem się kolagenu i innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Towarzyszy temu zniszczenie i zmiana prawidłowej architektury płuc prowadząca do zaburzenia ich funkcjonowania i wydolności organizmu [37].

Zgromadzone dowody sugerują, że infekcje wirusowe mogą działać jako wyzwalacze inicjacji idiopatycznego włóknienia płuc (IPF) lub jako czynniki zaostrzające istniejące zwłóknienie. Zwłaszcza populacja osób starszych jest podatna na zwłóknienie płuc wywołane czynnikami wirusowymi z powodu immunosenescencji, czyli starzenia się układu immunologicznego, przy czym infekcja wirusowa może działać jako czynnik spustowy lub kofaktor włóknienia [38].

Zwłóknienie płuc objawia się następującymi objawami głównymi: suchy kaszel, zmęczenie i duszność. Pacjenci mogą tracić na wadze, a ich stan fizyczny ulega pogorszeniu. W związku z tym osoby cierpiące na to zaburzenie mogą stracić źródło dochodów, a ich jakość życia systematycznie się pogarsza.

Pandemia wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2, który uznano za czynnik chorobotwórczy zakaźnej choroby COVID-19 rozpoczęła się w listopadzie 2019 roku, a jej

globalny zasięg spowodował wykładniczy przyrost powikłań płucnych wywołanych przez infekcję SARS-CoV-2 [3]. Z tego powodu leczenie COVID-19 i innych chorób koronawirusowych nie może wykluczyć profilaktyki lub terapii zwłóknienia płuc w celu zapewnienia zadowalającego odległego rokowania [39].

1.5. Metody diagnostyki zwłóknienia płuc

Zgodnie z zaleceniami American Thoracic Society i European Respiratory Society do diagnostyki zwłóknienia płuc mogą służyć badania wskazujące na nieprawidłową czynność płuc, które obejmują dowody restrykcji (obniżone VC często ze zwiększonym stosunkiem FEV1/FVC) i/lub upośledzoną wymianę gazową [zwiększone aaPO₂ (różnica ciśnienia pęcherzykowo-tętniczego dla O₂)] w trakcie odpoczynku lub wysiłku fizycznego lub obniżone DLCO (zdolność dyfuzyjna płuc dla CO)] [40].

Nie opracowano powszechnie używanych skal do ilościowej oceny zmian w zwłóknieniu płuc na obrazach radiologicznych. Mimo to konwencjonalne radiogramy klatki piersiowej lub tomografia komputerowa mogą ujawnić charakterystyczne nieprawidłowości. Według opracowań Fleischner Society są to między innymi:

- obraz plastra miodu
- zmiany siateczkowate
- trakcyjne rozstrzenie oskrzeli
- zmiany o typie mlecznego szkła / matowej szyby [41].

We wczesnych stadiach zwłóknienia badania czynności płuc lub badania obrazowe płuc mogą być prawidłowe lub tylko nieznacznie zaburzone. U pacjentów z paleniem papierosów w wywiadzie może współistnieć przewlekła obturacyjna choroba płuc, która zmienia objawy choroby w ocenie czynności płuc i badań obrazowych klatki piersiowej [40].

W procesie zwłóknienia może dochodzić do wzrostu produkcji szeregu cytokin i czynników wzrostu, w tym transformującego czynnika wzrostu b1 (TGF- β), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), interleukiny 1 β (IL-1 β), interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 33 (IL-33) [42–44]. Ich nadekspresja może prowadzić do zaburzenia procesu gojenia i nadmiernego bliznowacenia [42], a zwłóknienie płuc jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z ciężkimi stanami klinicznymi, zwłaszcza u osób z wysokimi wskaźnikami stanu zapalnego [45]. Dzięki temu mogą one stać się pośrednimi wskaźnikami rozpoczynającego się lub trwającego procesu zwłóknienia.

Kolejnym prostym klinicznym testem diagnostycznym może być również stosowany w różnych jednostkach chorobowych 6-minutowy test chodu (6-MWT). Służyć on może

prognozowaniu u chorych z włóknieniem płuc, bazując na całościowej wydolności fizycznej badanych [46]. Badania sugerują jego przydatność w ocenie ozdrowieńców po przejściu COVID-19, mimo opóźnienia w zmienności wyników w stosunku do parametrów wentylacji i wymiany gazowej [47,48].

1.6. Epidemiologia zwłóknienia płuc po infekcji SARS-CoV-2.

Ponieważ pandemia COVID-19 może być podzielona na etapy, zależne od dostępności leczenia, a następnie wdrożenia szczepień ochronnych w prewencji populacyjnej, przez pierwsze 2 lata trwania pandemii trudno było zidentyfikować i zbadać długoterminowe następstwa zakażenia SARS-CoV-2, a wiele powikłań stało się widocznych z czasem. Najczęstszymi miejscami zakażenia SARS-CoV-2 są górne i dolne drogi oddechowe, gdy wirus jest wdychany, a ciężkość uszkodzenia płuc jest ściśle związana z nasileniem zakażenia [49,50]. „Przewlekły COVID” (ang. Long-COVID) i stopniowa utrata czynności płuc z powodu zwłóknienia śródmiąższowego płuc mogą mieć głęboki wpływ na codzienną jakość życia osób, które początkowo uważano, że wyzdrowiały z COVID-19 [49,50].

Część początkowych danych dotyczących rokowania odległego pochodziła z obserwacji pacjentów, którzy wyzdrowieli po zakażeniu koronawirusem SARS-CoV-1, co pozwala na ekstrapolację danych i może wskazywać, czego można oczekiwać w dłuższej perspektywie po zakażeniu SARS-CoV-2 [51,52]. Wynikiem zakażenia wirusem SARS-CoV-1 na całym świecie było ponad 8000 przypadków i 900 zgonów [53]. W badaniu obserwacyjnym, do którego włączono 97 osób, które przeżyły SARS-CoV-1, roczna obserwacja wykazała nieprawidłowości w badaniu RTG klatki piersiowej u 28% pacjentów. Nasilenie zmian w obrazowaniu płuc było ściśle związane ze stopniem czynnościowego upośledzenia płuc, a ogólna jakość życia u osób, które przeżyły infekcję SARS-CoV-1, była gorsza niż w grupie porównawczej dobranej pod względem wieku [51]. Autorzy badań, w których obserwowano osoby, które przeżyły infekcję SARS-CoV-1 przez 2 lata [52] i kolejne przez 15 lat [54], wykazali podobne wyniki. Opierając się na wynikach tych badań, około jedna trzecia pacjentów, którzy przeżyli zakażenie SARS-CoV-1, miała istotne klinicznie zwłóknienie płuc [52,54].

Ewolucja zwłóknienia płuc wskazuje na wysoki potencjał płuc do dalszego gojenia się po ciężkim uszkodzeniu [55], od wczesnych stadiów obrzęku płuc, poprzez złuszczenie pneumocytów, tworzenie błon szklistych lub w mechanizmie rozlanego uszkodzenia pęcherzyków, zapalenia i organizacji, do późnych etapów naprawy płuc obejmujących zwłóknienie i przebudowę śródmiąższową z upośledzoną dyfuzją gazów [55].

Nowe dane obejmujące pacjentów, którzy przebyli infekcję wirusem SARS-CoV-2 ukazują stopniowe ustępowanie przewlekłych następstw COVID-19; po 9 miesiącach od hospitalizacji z powodu infekcji około 30% ma resztkowe uszkodzenie tkanki płucnej, z czego prawie jedna trzecia (tj. 10% wszystkich pacjentów) wykazuje wyraźne zmiany zwłóknieniowe płuc, choć dalsza obserwacja nie wykazała żadnych tendencji w zakresie zmniejszania nasilenia lub częstości następstw COVID-19 [56]. W jednym z badań tomografia komputerowa płuc wykonana u 73 uczestników po 3 miesiącach od wypisu ze szpitala ujawniła nieustępujące nieprawidłowości u 41/73 (56%) pacjentów, z przewagą zmian o typie matowej szyby (35/73, 48%) i pasm włóknistych (27/73, 37%), a jednoznaczne oznaki wskazujące na rozwinięte zwłóknienie (tj. utrata objętości +/- trakcyjne rozstrzenie oskrzeli) wystąpiły u 9/73 (12%) uczestników badania [57]. W celu oceny ewolucji zmian w czasie autorzy tej samej pracy poddali 32 z 41 uczestników z nieprawidłową 3-miesięczną obserwacyjną w zakresie wyniku TK powtórnemu badaniu obrazowemu po 12 miesiącach od wypisu, co wykazało, że u 26 z 32 chorych (81%) zauważono dalszą poprawę radiologiczną [57].

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) do 10 lutego 2023 roku [3] łączna liczba przypadków COVID-19 na całym świecie wyniosła ponad 750 000 000. Obliczenia wskazują, że u jednej trzeciej osób, które przeżyły zakażenie SARS-CoV-2 może rozwinąć się znaczne zwłóknienie płuc, osiągając liczbę 250 000 000 osób, u których mogą wystąpić przewlekłe następstwa zwłóknienia płuc. Ponadto pandemia COVID-19 nie skończyła się jeszcze, a liczba osób zarażonych SARS-CoV-2 rośnie z każdym dniem. Jeśli tendencja się utrzyma, liczba osób narażonych na przewlekłe zwłóknienie płuc po zakażeniu, będzie dalej wzrastać.

Biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko zwłóknienia płuc wywołanego przez SARS-CoV-2, niezwykle ważne jest wdrożenie wczesnych i skutecznych środków zapobiegawczych dla osób, które przechodzą lub przebyły COVID-19. Dostępne interwencje obejmują skuteczne zapobieganie rozprzestrzenianiu się wirusa SARS-CoV-2, wczesne i skuteczne hamowanie replikacji wirusa, blokowanie odpowiedzi zapalnej oraz leczenie zapobiegające zwłóknieniu płuc na wczesnym etapie choroby. Te podejścia mogą okazać się ważnymi strategiami osiągnięcia skutecznego zapobiegania zwłóknieniu płuc jako długoterminowej konsekwencji zapalenia płuc COVID-19 [58].

1.7. Czynniki ryzyka włóknienia płuc po infekcji SARS-CoV-2.

Konsekwencją ciężkiego zapalenia płuc w przebiegu wirusowych chorób infekcyjnych jest zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS).

Według metaanalizy przeprowadzonej przez Sun i wsp., do której włączono ponad 50 tys. pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, zespół ostrej niewydolności oddechowej rozwinęło 14,8% pacjentów z tym rozpoznaniem [59]. ARDS jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka wtórnego zwłóknienia płuc [60–63].

Badanie przeprowadzone przez Wei i wsp. wykazało, że wśród 59 obserwowanych pacjentów zwłóknienie rozwinęło się u 39% badanych, podczas gdy u 61% nie stwierdzono wyraźnego zwłóknienia [64]. Wśród czynników ryzyka włóknienia wymieniono: starszy wiek, dłuższy czas hospitalizacji, wyższy odsetek leczenia w OAiT, wyższe szczytowe stężeniem białka C-reaktywnego i większe zajęciem płuc w TK niż w grupie bez cech włóknienia [45,64].

Doniesienie Huang i wsp., bazujące na obserwacji 81 chorych wskazuje, że pacjenci ze zwłóknieniem płuc byli starsi, nieproporcjonalnie częściej płci męskiej, z większą liczbą chorób podstawowych (dowolnych lub w szczególności: cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby płuc, przewlekłej choroby wątroby, chorób układu krążenia i naczyń mózgowych) niż pacjenci bez zwłóknienia [65]. Warto podkreślić, że w grupie z zwłóknieniem stwierdzono znacznie wyższy wskaźnik gorączki, długi czas trwania gorączki przedszpitalnej oraz duszność przy przyjęciu [65].

Badanie przeprowadzone przez Vijayakumar i wsp. wykazało, że nieprawidłowości w badaniu TK płuc w 3-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono u pacjentów z wyższymi wartościami stężeń CRP, D-dimerów, fibrynogenu, mocznika i kreatyniny w surowicy przy przyjęciu; u tych pacjentów dłuższy był również pobyt w szpitalu, pacjenci byli starsi i częściej wymagali wentylacji mechanicznej [57]. Pomimo większego ryzyka zwłóknienia u pacjentów oddziały intensywnej terapii, zwłóknienie udokumentowano również u pacjentów, którzy nie wymagali sztucznej wentylacji płuc [66,67].

1.8. Etiopatogeneza zwłóknienia po COVID-19

Zwłóknienie płuc jest patologiczną konsekwencją ostrych i przewlekłych chorób śródmiąższowych płuc. Charakteryzuje się nieudaną odbudową uszkodzonego nabłonka pęcherzyków płucnych, utrzymywaniem się fibroblastów oraz nadmiernym odkładaniem się kolagenu i innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej (np. ECM) oraz zniszczeniem prawidłowej architektury płuc [37]. Włóknienie płuc w przebiegu COVID-19 jest wieloczynnikowe.

SARS-CoV-2 wykorzystuje enzym konwertujący angiotensynę-2 (ACE2) jako receptor komórkowy u ludzi, powodując najpierw śródmiąższowe uszkodzenie płuc, a następnie zmiany miąższowe [68]. Istnieje hipoteza oparta na wynikach eksperymentu na linii komórkowej Vero-

E6, że dostarczanie rozpuszczalnej postaci ACE2 może wiązać się ze zmniejszeniem infekcji wirusowej [69,70]. Sugeruje się, że powikłania płucne zakażenia koronawirusami można zahamować na wczesnym etapie [71]. Podobny efekt można osiągnąć poprzez farmakologiczną ingerencję w białko gospodarza TMPRSS2 [72–74]. Badania nad dystrybucją tkankową ACE2 sugerują, że receptor wirusa jest szeroko wyrażany w tkankach ludzkich, w tym w przewodzie pokarmowym, nerkach, jądrach i innych narządach [75].

Postępujące włóknienie płuc skutkuje poszerzeniem macierzy śródmiąższowej, ostatecznym uciskiem i zniszczeniem prawidłowego mięszu płucnego, a tym samym uszkodzeniem naczyń włosowatych prowadzących do niewydolności oddechowej [76]. Etiologia zwłóknienia płuc jest wieloczynnikowa i obejmuje zaawansowany wiek, palenie tytoniu, infekcje wirusowe, ekspozycję na leki i predyspozycje genetyczne [38,77]. Dodatkowym mechanizmem może być stres oksydacyjny związany z nadmierną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS), co może być spowodowane niewłaściwym usuwaniem ROS (starzeniem) lub związane z nadmierną podażą wysokiego stężenia tlenu, np. hipoksja z powodu infekcji COVID-19. W idiopatycznym zwłóknieniu płuc (IPF) zaobserwowano wzrost apoptozy komórek pęcherzykowych związany ze stresem oksydacyjnym. TGF- β 1 przyczynia się do rozwoju zwłóknienia i produkcji ROS [78,79]. Co więcej, sygnalizacja kinaz tyrozynowych za pośrednictwem czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) i czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF) jest również kluczowa w rozwoju zwłóknienia płuc. Badania określające patogenezę IPF wykazały, że nadekspresja FGF i PDGF zwiększa proliferację fibroblastów płucnych. Ponadto FGF nasila działanie profibrotyczne TGF- β 1 [80].

Przewlekłe zapalenie zostało uznane za główną przyczynę zwłóknienia płuc i może prowadzić do uszkodzenia nabłonka i aktywacji fibroblastów. Inne badania sugerują, że uszkodzenie nabłonka pęcherzyków płucnych i powstawanie aktywnych ognisk miofibroblastów są głównymi przyczynami większości procesów włóknienia płuc [77]. Infekcje wirusowe mogą działać jako czynniki wyzwalające inicjację IPF lub jako czynniki zaostrzające istniejące zwłóknienie. Zwłaszcza populacja osób starszych jest podatna na zwłóknienie indukowane wirusem z powodu immunostarzenia i infekcji wirusowych działających jako kofaktory [38].

Gdy uszkodzenie występuje w tkance płucnej, zestaw czynników wzrostu i cytokin, w tym białko chemoatraktant monocytów-1 (MCP-1), transformujący czynnik wzrostu β 1 (TGF- β 1), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), wzrost fibroblastów czynnik wzrostu (FGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), interleukina-1b (IL-1b) i interleukina-6 (IL-6), ulegają nadmiernej ekspresji i są uwalniane przez komórki [76,80]. Ostatnie doniesienia pokazują, że

poziom wyżej wymienionych cytokin i czynników wzrostu w surowicy jest również silnie podwyższony u pacjentów z COVID-19 [81–83].

Rozregulowane uwalnianie metaloproteinaz macierzy, powodujące uszkodzenie nabłonka i śródbłonka [84] oraz niekontrolowana fibroproliferyacja należą do najważniejszych mediatorów fazy zapalnej ARDS [85]. TGF- β reguluje zwłóknienie [86] i razem z VEGF, IL-6, TNF- α i dysfunkcją naczyń uczestniczą w progresji do zwłóknienia [85,87,88]. Ten proces nie występuje u wszystkich pacjentów. Możliwe, że podwyższony poziom cytokin prozapalnych u osób starszych jest odpowiedzialny za cięższy przebieg choroby w tej grupie pacjentów. Podobny profil cytokin w IPF i COVID-19 sugeruje analogiczne patomechanizmy włóknienia płuc w tych chorobach, dlatego leki przydatne w leczeniu IPF mogą być również korzystne dla pacjentów z COVID-19 [39].

Pęcherzykowe komórki śródbłonka typu II są jednym z głównych źródeł tych czynników fibrogennych. Czynniki te stymulują hiperproliferyację komórek pęcherzykowych typu II, rekrutują fibroblasty do loci włóknistych i indukują różnicowanie i aktywację fibroblastów do miofibroblastów. Miofibroblasty są odpowiedzialne za nadmierną akumulację ECM w błonach podstawnych i tkankach śródmiąższowych, co ostatecznie prowadzi do utraty funkcji pęcherzyków płucnych, zwłaszcza wymiany gazowej między pęcherzykami a naczyniami włosowatymi [76].

1.9. Uzasadnienie do stosowania spironolaktonu

Istnieje kilka doniesień, w których stwierdza się, że stosowanie spironolaktonu może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu zwłóknieniu płuc [89–91]. Warto zauważyć, że spironolakton jest uważany za preferowany inhibitor układu renina–angiotensyna–aldosteron w COVID-19 [92]. Aktywacja receptora mineralokortykoidowego (MR) jest czynnikiem przyczyniającym się do patofizjologii wielu chorób. Aldosteron, który jest hormonem kory nadnerczy i fizjologicznym aktywatorem MR, jest częściowo odpowiedzialny za wzrost obrotu macierzy zewnątrzkomórkowej, obserwowany przy zwłóknieniu płuc, serca i nerek i wywiera wpływ przede wszystkim na nabłonek płuc [89]. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie MRA na zapalenie śródbłonka w zakażeniu SARS-CoV-2 [93]. Wiadomo, że podwyższony poziom aldosteronu może wywołać nadciśnienie, zmienić stan zapalny i zwłóknienie oraz zaostrzyć chorobę sercowo-naczyniową [91]. Ograniczenia niektórych z tych badań są związane z faktem, że przeprowadzono je na modelach zwierzęcych, takich jak szczury lub inne gryzonie. Nie ma również bezpośrednich badań, które przedstawiałyby korzystne działanie antagonisty

receptora mineralokortykoidowego w zwłóknieniu powirusowym oraz czy może on służyć jako potencjalne leczenie tak poważnego powikłania dolnych dróg oddechowych [94–97].

W różnych modelach zwierzęcych wykazano, że spironolakton działa jako przeciwutleniacz i chroni narządy przed uszkodzeniami związanymi ze stresem oksydacyjnym poprzez wzmacnianie systemów obrony antyoksydacyjnej przy jednoczesnym hamowaniu produkcji wolnych rodników [98]. Tkanka płuca leczona spironolaktonem wykazała zmniejszoną liczbę komórek, takich jak limfocyty, neutrofile, makrofagi i eozynofile w pęcherzykach w porównaniu z tymi, w których nie stosowano spironolaktonu. Lieber i in. wykazali, że leczenie spironolaktonem łagodzi ostre zapalenie płuc wywołane nie tylko bleomycyną, ale także lipopolisacharydami [98].

W jednym badaniu przedklinicznym Barut i in. przeanalizowali wpływ spironolaktonu na uszkodzenia płuc spowodowane niedokrwieniem jelit i reperfuzją [89]. Wyniki sugerują, że wstępne leczenie spironolaktonem zmniejszało infiltrację neutrofilii, indukcję syntazy tlenku azotu, stres oksydacyjny i uszkodzenia histopatologiczne [89]. Podobnie Atalay i in. wykazali skuteczność spironolaktonu w leczeniu ostrego uszkodzenia płuc [99], natomiast Ji i in. wskazali na terapeutyczny potencjał spironolaktonu, który znacząco zmniejsza odpowiedź zapalną płuc wywołaną przez bleomycynę [100,101]. Ograniczenia niektórych z tych badań wynikają z zastosowania modeli zwierzęcych (szczurów lub innych gryzoni) lub pochodzenia z badań molekularnych i na roślinach, jednak nowe substancje wciąż są badane. Khalifa i wsp. w pracy poglądowej wykazali, że istnieje znaczna liczba substancji pochodzenia naturalnego z aktywnością przeciwwirusową przeciwko ludzkim koronawirusom [102]. Ich aktywność przeciwko COVID-19 nie została potwierdzona, dlatego też niektóre z nich są w trakcie badań klinicznych [102].

Należy jednak podkreślić, że żadne z dotychczas przeprowadzonych badań nie analizowało związku pomiędzy stosowaniem kanrenoianu potasu a wystąpieniem włóknienia płuc po wystąpieniu COVID-19 w czasie prowadzenia interwencji, dlatego uzasadnione było podjęcie tego tematu przez autora.

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Zwłóknienie płuc jest jedną z patologicznych konsekwencji zakażenia SARS-CoV-2 dotykającą nawet 10% pacjentów, co w skali globalnej stanowi duże wyzwanie dla ochrony zdrowia. Należy dążyć do wdrożenia profilaktyki lub terapii zwłóknienia płuc w celu zapewnienia zadowalającego odległego rokowania.

2.1. Cele ogólne i założenia badawcze

Hipoteza badawcza projektu zakładała, że zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu - dożylnego odpowiednika spironolaktonu) u pacjentów z COVID-19 pozwoli na ograniczenie częstości występowania zwłóknienia płuc w przebiegu COVID-19, skróci czas leczenia w OAiIT i zmniejszy śmiertelność w przebiegu infekcji.

Celem ogólnym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu - dożylnego odpowiednika spironolaktonu) w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z COVID-19 w oparciu o mechanizmy odpowiedzi immunologicznej.

2.2. Cele szczegółowe

- 2.2.1 Porównanie czasu trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej poprzez intubację dotchawiczą lub tracheotomię w grupie pacjentów z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo.
- 2.2.2 Porównanie czasu trwania tlenoterapii biernej w grupie pacjentów z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo.
- 2.2.3 Porównanie czasu hospitalizacji w OAiIT oraz łącznego czasu hospitalizacji pomiędzy grupami pacjentów z COVID-19, u których wdrożono leczenie kanrenoinianem potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo.
- 2.2.4 Porównanie zmian w badaniu USG płuc u pacjentów z COVID-19 u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo.
- 2.2.5 Ocena skuteczności standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie dynamiki ustępowania zmian w TK klatki piersiowej u pacjentów z COVID-19.
- 2.2.6 Ocena skuteczności standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie zmian w parametrach biochemicznych krwi u pacjentów z COVID-19.

- 2.2.7 Ocena skuteczności standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie redukcji poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-2, IL-6, i TNF- α) u pacjentów z COVID-19.
- 2.2.8 Ocena skuteczności leczenia kanrenoinianem potasu w stosunku do placebo u pacjentów z COVID-19 w zakresie poprawy wydolności fizycznej w oparciu o 6-minutowy test chodu w 30. i 90. dniu od włączenia do badania.
- 2.2.9 Porównanie śmiertelności 3-miesięcznej pomiędzy pacjentami z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo.
- 2.2.10 Ocena bezpieczeństwa stosowania i występowania działań niepożądanych podczas podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo u pacjentów z COVID-19.

3. MATERIAŁ I METODY

W celu realizacji założeń projektu w okresie od stycznia 2021 roku 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.

3.1. Grupa badana

Do badania włączonych zostało 55 pacjentów hospitalizowanych w warunkach Szpitala Tymczasowego Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Każdy pacjent zakwalifikowany do udziału w badaniu uzyskał pełną informację na jego temat, miał możliwość zadawania pytań i uzyskania odpowiedzi, zgodnie z wytycznymi ICH-GCP. Do badania włączono jedynie tych pacjentów, którzy wyrazili i podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu i wizyty kontrolne.

Kryteria włączenia

Zgodnie z założeniami projektu do badania włączono:

1. Pacjentów obu płci, w wieku od 18 do 90 lat;
2. Wymagających tlenoterapii, SpO₂ <94%;
3. Ze zweryfikowanym zakażeniem COVID-19 za pośrednictwem rt-PCR;
4. Posiadających co najmniej jeden czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu COVID-19 opublikowany w piśmiennictwie, tj. palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby układu krążenia;
5. Z udokumentowaną świadomą zgodą zgodnie z ICH-GCP i przepisami krajowymi.

Kryteria wyłączenia

Z badania wykluczono pacjentów z jednym z poniższych stanów:

1. Przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozedma płuc, śródmiąższowa choroba płuc lub inne choroby płuc w wywiadzie;
2. Przeciwwskazania do stosowania kanrenoinianu potasu;
3. Nadwrażliwość na kanrenoinian potasu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;

4. Pacjentki w ciąży (u każdej pacjentki w wieku reprodukcyjnym wykonany został test ciążowy) i podczas laktacji;
5. Pacjenci z chorobą psychiczną lub otępieniem, którzy nie byli w stanie wyrazić świadomej zgody na badanie;
6. ARDS spowodowany przez inną infekcję wirusową (SARS-CoV-2 ujemny);
7. ARDS spowodowany przez inne przyczyny/uraz;
8. Zaburzenia jonowe: hiperkaliemia, hiponatremia;
9. Przełom nadnerczowy;
10. Ostra i przewlekła niewydolność nerek, klirens kreatyniny poniżej 30 ml/ min;
11. Bezmocz;
12. Porfiria;
13. Przyjmowanie na stałe leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA).

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. W grupie badanej poza standardowym leczeniem otrzymywali dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 200 mg kanrenoinianu potasu (preparat Aldactone) rozpuszczonego w 100 ml 0,9% NaCl (Grupa badana - Aldactone). Grupę kontrolną stanowili pacjenci poddawani standardowemu leczeniu oraz otrzymujący dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 100 ml 0,9% NaCl (Grupa kontrolna - Placebo).

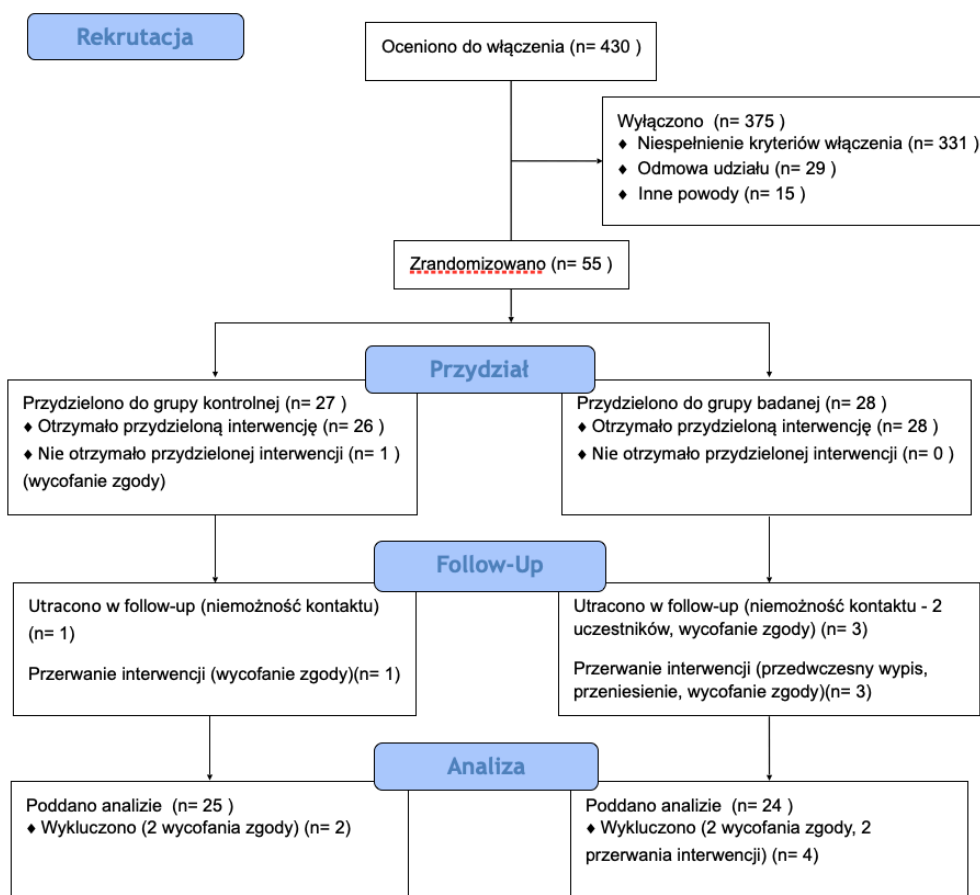
Tabela 1. Charakterystyka interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej

Grupa	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)
Leczenie	Standardowe leczenie wg obowiązujących wytycznych	Standardowe leczenie wg obowiązujących wytycznych
Interwencja	Dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 100 ml 0,9% roztworu NaCl.	Dwa razy dziennie przez 7 dni dożylny wlew 200 mg kanrenoinianu potasu (Aldactone) rozpuszczonego w 100 ml 0,9% roztworu NaCl.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (zrandomizowani) do jednej z dwóch grup (Rycina 1). Randomizacja przeprowadzona została na podstawie puli numerów wygenerowanych komputerowo. Pacjenci, lekarze zaangażowani w opiekę nad pacjentami oraz zespół badawczy z wyłączeniem naczelnego badacza poddani byli zaślepieniu. Interwencję rozpoczynano, zależnie od warunków organizacyjnych, w dniu uzyskania świadomej zgody lub w dniu następnym.



CONSORT 2010 Flow Diagram



Rycina 1. Przebieg badania z podziałem na podgrupy – diagram CONSORT 2010.

3.2 Metody gromadzenia danych

3.2.1. Dane demograficzne i ocena wstępna

Wszystkie dane zostały zebrane na podstawie analizy dokumentacji medycznej i/lub wywiadu z pacjentem. Informacje były zbierane za pomocą przygotowanych na potrzeby badania formularzy raportu przypadku (CRF). Poza danymi demograficznymi w ocenie pacjenta uwagę zwracano na obecność chorób współistniejących, takich jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca wg klasyfikacji NYHA, przebyty zawał mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych, przebyty udar mózgu, przebyty przemijający atak niedokrwienny, przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma, cukrzyca, migotanie przedsionków, choroby reumatologiczne, choroby tarczycy, choroba nowotworowa, chłoniak/białaczka, choroba wrzodowa, nadciśnienie płucne, hipercholesterolemia, depresja oraz ocenę w skali ASA i skali kruchości. Oceniono również przyjmowane na stałe leki takie jak: kwas acetylosalicylowy, inhibitory ADP, antagoniści wit. K, NOAC, heparyny drobnocząsteczkowe, B-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany, blokery kanału wapniowego, statyny, nitraty, diuretyki, antagoniści receptora aldosteronu, inhibitory endoteliny, inhibitory PDE, bronchodylatory, leki przeciwcukrzycowe, insulina, benzodiazepiny, opioidy, NLPZ oraz zaszczepienie pacjenta przeciwko gruźlicy czy zaszczepienie przeciwko grypie w poprzedzającym roku kalendarzowym.

3.2.2. Podział na podgrupy i randomizacja

Przeprowadzono prospektywne podwójnie zaślepienie randomizowane interwencyjne badanie kliniczne (podanie dożylnych wlewów 200 mg kanrenoianu potasu lub podanie placebo).

Przeprowadzono losową randomizację obejmującą podział pacjentów na dwie grupy:

- I. Grupa badana - Aldactone, w której dwa razy dziennie przez 7 dni podawano dożylny wlew 200 mg kanrenoianu potasu rozpuszczonego w 100 ml 0,9% roztworu NaCl (preparat Aldactone, firmy Riemser Pharma, zarejestrowany na rynku polskim, znajdujący się w receptariuszu szpitalnym SPSK 2 PUM, pobierany z Apteki szpitalnej SPSK 2 PUM).
- II. Grupa kontrolna - Placebo, w której dwa razy dziennie przez 7 dni podawano dożylny wlew 100 ml 0,9% roztworu NaCl.

3.2.3. Dane dotyczące postępowania w czasie interwencji

Począwszy od dnia 1., czyli dnia otrzymania pierwszego wlewu dożylnego, przez okres trwania interwencji (7 dni) w CRF zbierane były dane dotyczące funkcji życiowych pacjentów (ciśnienie tętnicze, tętno oraz saturacja krwi tętniczej) w trakcie trwania podań preparatu (Aldactone lub placebo) oraz jego poważnych działań niepożądanych (SAE).

Po zakończeniu interwencji w zależności od stanu pacjenci pozostawali w Szpitalu Tymczasowym SPSK2 i byli leczeni zgodnie z zaleceniami personelu lekarskiego bezpośrednio zaangażowanego w opiekę.

3.2.4 Postępowanie w trakcie całego okresu obserwacji

W badaniu zebrano również dane dotyczące hospitalizacji pacjenta w okresie do 30 dni od rozpoczęcia interwencji (czas trwania hospitalizacji w dniach, ilość dni tlenoterapii biernej przez kaniule donosowe lub maskę tlenową, czas wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej, czas wentylacji mechanicznej, ocena w skali National Early Warning Score 2 - NEWS2 w 1. i 7. dniu, przyjęcie na Oddział Intensywnej Terapii, czas leczenia w warunkach OAiIT w godzinach, wtórne infekcje, zgon w szpitalu) oraz jego stanu w szpitalu i podczas wizyt kontrolnych w 30. oraz 90. dniu od rozpoczęcia interwencji (ciśnienie tętnicze, tętno oraz saturacja krwi tętniczej, ocena w skali NEWS2, zgon do 90 dni).

3.3 Analiza wybranych parametrów biochemicznych oraz morfologii krwi

Parametry morfologii krwi oraz wyniki analizy biochemicznej oceniono by porównać dynamikę przebiegu procesu zapalnego oraz jego wpływu na dobrostan pacjenta pomiędzy grupami. Procedura badawcza obejmowała pobranie 8,1 ml krwi żyłnej w 1. i 7. dniu interwencji (celem zamrożenia w -80 st. Celsjusza i poddania analizie w późniejszym terminie) oraz ocenę dostępnych w dokumentacji medycznej pacjenta wyników badań krwi z 1. i 7. dnia interwencji (rutynowo pobieranych celem oceny stanu pacjenta w Szpitalu Tymczasowym zgodnie z lokalnym protokołem).

Badanymi w 1. i 7. dniu interwencji parametrami biochemicznymi we krwi żyłnej były: stężenie hemoglobiny (mmol/l), liczba bezwzględna krwinek białych ($\times 10^9/L$), liczba bezwzględna limfocytów ($\times 10^9/L$), liczba bezwzględna neutrofilii ($\times 10^9/L$), liczba bezwzględna płytek krwi ($\times 10^9/L$), jak również stężenie białka C reaktywnego (mg/L), stężenie prokalcytoniny (ng/ml), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (U/L), aktywność aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej (IU/L), stężenia sodu, potasu i chlorków (mmol/L), stężenie D-dimerów

($\mu\text{g/L}$), stężenie ferrytyny ($\mu\text{g/l}$). Powyższe wyniki analizowane były na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej pacjenta lub wykonane zostały w Laboratorium Szpitalnym SPSK2 PUM.

W celu oceny nasilenia odpowiedzi zapalnej w Instytucie Biologii Uniwersytetu Szczecińskiego dla powyższych grup pacjentów została przeprowadzona szczegółowa analiza immunofenotypowa różnych parametrów, takich jak limfocyty T CD4+, limfocyty T CD3+, IL-1 β na limfocytach i całkowita liczba IL-1 β , IL-2 na limfocytach i całkowita liczba IL-2 i TNF- α na limfocytach vs. całkowita liczba TNF- α . Do analizy metodą cytometrii przepływowej próbki krwi obwodowej do analizy częstotliwości zebrano w próbkach zawierających kwas etylenodiaminotetraoctowy. Komórki badano na podstawie niewybarwionej kontroli, kontroli FMO i komórek wybarwionych przeciwciałami monoklonalnymi skoniugowanymi z barwnikami fluorescencyjnymi. Barwiono w następujący sposób: 3-kolorowe znakowanie przeciwciałami powierzchniowymi: mysie antyludzkie CD4 skoniugowany z izotiocyjanianem fluoresceiny (klon SK3) / mysie białko chlorofilu perydyniny sprzężone z anty-CD3 (klon SK7) w celu określenia proporcji limfocytów T CD4+CD3+, antyludzka IL-1 β (PE), antyludzka TNF- α (PE) i antyludzka IL-2 (APC). Komórki inkubowano z odczynnikiem blokującym receptor Fc przez 10 minut w temperaturze pokojowej w celu zablokowania nieswoistego wiązania przeciwciał, w którym pośredniczy receptor Fc. Następnie komórki inkubowano przez 20 minut w temperaturze pokojowej z 20 μl każdego mAb na próbkę. Po wybarwieniu próbek przeciwciałami, komórki traktowano roztworem lizującym i inkubowano przez 15 minut w temperaturze 4°C w ciemności. Następnie komórki przemyto dwukrotnie solą fizjologiczną buforowaną fosforanem. Podzbiory komórek wykryto stosując metody znakowania i bramkowania komórek, które rozpoczynają się od usunięcia dubletów, a następnie z zastosowaniem wykresu punktowego, w którym określono populacje limfocytów. Dane zebrano na ośmiokolorowym cytometrze przepływowym FACSCantoII. Do analizy danych użyto oprogramowania Diva i zarejestrowano odsetek komórek pozytywnych. Dla każdej próbki uzyskano co najmniej 10 000 zdarzeń.

3.4 Analiza badań obrazowych oraz testów wydolnościowych

Oceny zmian w TK klatki piersiowej po 90 dniach od randomizacji dokonano na podstawie Total Fibrosis Score [39]. Oceny dokonywał jeden radiolog celem uniknięcia rozbieżności w interpretacji obrazów TK.

Do oceny dynamiki ustępowania zmian w USG płuc użyto protokołu opracowanego na potrzeby niniejszego badania wzorowanego na dostępnym piśmiennictwie. Oceny dokonywał

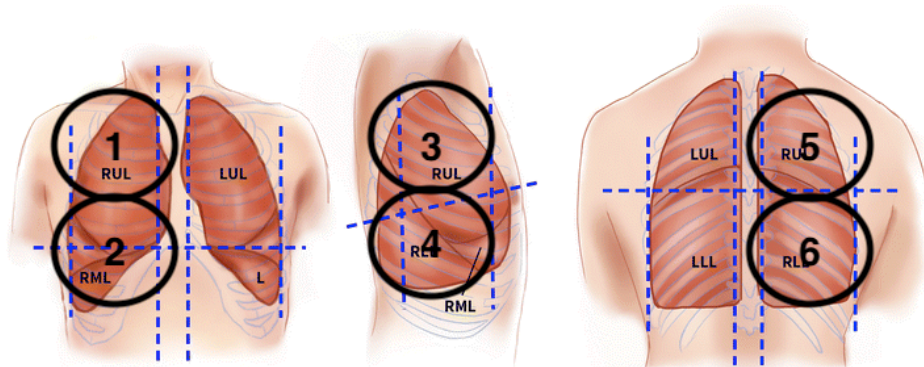
jeden lekarz celem uniknięcia rozbieżności w interpretacji obrazów USG. Oceniano natężenie zmian w 4-stopniowej skali przydzielając każdemu obszarowy wynik od 0 do 3 wg poniższych kryteriów [40].

Wynik 0: Linia opłucnej jest ciągła i regularna. Występują poziome artefakty tzw. linie A. Obecne są nie więcej niż 2 linie B.

Wynik 1: Linia opłucnej jest nieregularna, postrzępiona. Poniżej widoczne są pionowe obszary bieli. Obecnych jest więcej niż 2 linie B.

Wynik 2: Linia opłucnej jest przerywana. Poniżej ubytku pojawiają się różnej wielkości ciemniejsze obszary (konsolidacje) i powiązane z nimi obszary bieli poniżej skonsolidowanego obszaru (linie C).

Wynik 3: Badany obszar przedstawia gęste i obecne w wielu obszarach białe płuco z lub bez większych konsolidacji. Może pojawić się bronchogram powietrzny.



Rycina 2. Sektory podlegające ocenie w USG płuc. Przykład dla płuca prawego.

Każde płuco badano w sześciu sektorach (dwóch przednich, dwóch bocznych oraz dwóch tylnych), a danemu sektorowi przyporządkowywany był najwyższy wynik wg obrazu uwidocznionego w tym obszarze [103].

Sześciominutowe testy marszowe (6MWT) również zostały przeprowadzone przez jednego badacza, aby uniknąć rozbieżności w wynikach testów. Równania użyte do obliczenia przewidywanego dystansu w sześciominutowym teście marszowym były następujące:

Przewidywany dystans dla mężczyzn =

$$= (7,57 * \text{wzrost[cm]}) - (5,02 * \text{wiek[lata]}) - (1,76 * \text{waga[kg]}) - 309$$

Przewidywany dystans dla kobiet =

$$= (2,11 * \text{wzrost[cm]}) - (2,29 * \text{waga[kg]}) - (5,78 * \text{wiek[lata]}) + 667$$

3.4 Punkty końcowe

Pierwszorzędowe punkty końcowe określono jako zdarzenia występujące po 30 dniach od dnia pierwszego (D1):

1. Czas trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej poprzez intubację dotchawiczą lub tracheotomię w godzinach [do 30 dni od D1],
2. Czas trwania tlenoterapii biernej w dniach [do 30 dni od D1].

Drugorzędowymi miarami wyniku były:

1. Czas hospitalizacji w OAiIT w godzinach [do 30 dni od D1].
2. Łączny czas hospitalizacji w dniach [do 3 miesięcy od D1].
3. Ocena dynamiki ustępowania zmian w TK klatki piersiowej [w 90. dniu od D1].
4. Ocena dynamiki ustępowania zmian w USG płuc [w 1., 7., 30. i 90. dniu od D1].
5. Śmiertelność [do 3 miesięcy od D1].
6. Redukcja poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-2, IL-6, i TNF- α) [w 1. i 7. dniu od D1].
7. Poprawa wydolności fizycznej – 6-minutowy test chodu [w 30. i 90. dniu od D1].

Tabela 2. Interwencje oraz badania kontrolne we wskazanych punktach czasowych

Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5	Dzień 6	Dzień 7	Dzień 30	Dzień 90
Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2, ew. gazometria, PaO2/FiO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie 2 x dziennie: RR, HR, SpO2, ew. gazometria, PaO2/FiO2	Monitorowanie: RR, HR, SpO2	Monitorowanie: RR, HR, SpO2
NEWS2	x	x	x	x	x	NEWS2	NEWS2	NEWS2
Pobranie 2,7 ml krwi pełnej do 3 probówek (EDTA) do zamrożenia w temp. -80 st. C	x	x	x	x	x	Pobranie 2,7 ml krwi pełnej do 3 probówek (EDTA) do zamrożenia w temp. -80 st. C	x	x
Badania laboratoryjne: Morfologia, CRP, PCT, LDH, AspAT, AlAT, jonogram, ferrytyna, IL-6, D-dimery	x	x	x	x	x	Badania laboratoryjne: Morfologia, CRP, PCT, LDH, AspAT, AlAT, jonogram, ferrytyna, IL-6, D-dimery	x	x
USG płuc	x	x	x	x	x	USG płuc	USG płuc	USG płuc
x	x	x	x	x	x	x	x	TK kłp
x	x	x	x	x	x	x	6-minute walk test	6-minute walk test
Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	Podanie Aldactone 2 x 200 mg iv	x	x
lub								
Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	Podanie Placebo 2 x dziennie iv	x	x

3.5 Względy etyczne

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, nr KB-0012/100/2020, data wydania zgody 29.06.2020 i zostało przeprowadzone zgodnie z aktualną wersją Deklaracji Helsińskiej (poprawka 2013) Światowego Stowarzyszenia Medycznego oraz Wytycznymi ICH-GCP E6 (R2) oraz aktualną Deklaracją Stambulską. Zostało również wpisane do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych URPL pod numerem DBL.474.398.2020 oraz zostało zarejestrowane w bazie Clinical.Trials.gov pod numerem NCT04912011. We wszystkich przypadkach każdy kwalifikujący się pacjent chętny do udziału w badaniu uzyskiwał pełną informację na temat badania i podpisywał formularz

świadomej zgody przed włączeniem do badania i rozpoczęciem procedur przewidzianych przez protokół badania. W celu zapewnienia poufności danych pacjentów analizę danych przeprowadzono w postaci zakodowanej. Badanie było ubezpieczone przez cały okres trwania zgodnie z obowiązującym prawem.

3.6 Analiza statystyczna

Wielkość próby badanej obliczono tak, aby wykazać istotność statystyczną różnicy w czasie trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej poprzez intubację dotchawiczą lub tracheotomię (w godzinach) od przyjęcia, przy założeniu standardowego poziomu istotności testu $p = 0,05$ i mocy $0,90$. Dodatkowo założono, że odchylenie standardowe (SD) długości trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej poprzez czas intubacji dotchawiczej lub tracheotomii wyniesie 48 h, a do oceny istotności statystycznej zastosowano test t-Studenta dla prób niezależnych. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, które zostały uwzględnione przez statystyka, obliczono, że wielkość badania powinna obejmować 23 pacjentów w każdej grupie, przy minimalnej łącznej liczbie 46 pacjentów. W projekcie badawczym przyjęto, że liczba pacjentów w każdej grupie powinna być na poziomie 25, ponieważ liczba ta okazała się możliwa do osiągnięcia przy poniesionych kosztach, czasie badania i dostępności pacjentów z określonymi z góry kryteriami włączenia i wykluczenia. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup (zgodnie z tabelą randomizacji wygenerowaną ze strony www.randomiser.com, dostęp 28.08.2020).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem programu Statistica 13 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Średnia arytmetyczna \pm SD (odchylenie standardowe) została obliczona dla danych ciągłych, a w przypadku danych nominalnych i kategoriowych przedstawiono udziały procentowe. Rozkład normalności rozkładu wyników dla poszczególnych zmiennych zweryfikowano testem W Shapiro–Wilka. W przypadku danych o rozkładzie normalnym stosowano testy parametryczne (tj. test T-studenta), zaś w przypadku danych o rozkładzie odbiegającym od normalnego – testy nieparametryczne (test U Manna-Whitney’a). Dla danych nominalnych stosowano test Chi-kwadrat. Do porównania wewnątrzgrupowego między grupami w dniu 1. i dniu 7. użyto testu Wilcoxon. Za wyniki statystycznie istotne uznawano te, dla których wartość p wynosiła $< 0,05$.

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Charakterystyka ogólna grupy badanej

Podczas badań przesiewowych pod kątem kwalifikacji do badania ocenie poddano 430 pacjentów. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wyłączenia zrandomizowano 55 pacjentów, a do końcowej analizy włączono 49 (24 przydzielonych do grupy interwencyjnej i 25 przydzielonych do grupy kontrolnej).

Wyjściową charakterystykę pacjentów obu grup przedstawiono w Tabeli 3. Grupy nie różniły się istotnie wiekiem, płcią, wskaźnikiem BMI, paleniem papierosów, spożyciem alkoholu czy punktacją w skali ASA. Jednak wynik w skali Klinicznej Skali Kruchości (CFS) był wyższy w grupie kontrolnej, a różnica była istotna statystycznie (3,76 vs 3,17, $p = 0,034$).

W Tabeli 4. przedstawiono choroby współistniejące w obu grupach. Chociaż w grupie placebo stwierdzono istotnie częstsze występowanie choroby niedokrwiennej serca, obciążenie innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, przewlekła niewydolność serca, migotanie przedsionków, hipercholesterolemia, przemijający atak niedokrwienny, cukrzyca, choroby naczyń obwodowych, choroby tarczycy, choroba wrzodowa, aktywny nowotwór, depresja nie różniło się istotnie. W obu grupach nie wystąpiły obciążenia astmą, POCHP, białaczką, chłoniakiem, chorobą autoimmunologiczną, nadciśnieniem płucnym, udarem mózgu czy przewlekłą chorobą nerek.

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa grup

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo) ($n = 25$)	Grupa badana (Aldactone) ($n = 24$)	Wartość p
Wiek [lata], średnia \pm SD; Me	63,84 \pm 14,75; 66,00	61,54 \pm 9,06; 64,00	0,513
Płeć [mężczyzna], n (%)	16 (64,00)	10 (41,67)	0,200
BMI [kg/m ²], średnia \pm SD; Me	30,57 \pm 4,63; 29,05	30,92 \pm 4,10; 30,78	0,780
Palenie, n (%)	Nie	12 (48,00)	0,204
	Tak	3 (12,00)	
	Zaprzestane >1 miesiąc	10 (40,00)	
Spożywanie alkoholu, n (%)	Nie	7 (29,17)	0,734
	Tak	2 (8,33)	

	Okazjonalne	15 (62,50)	14 (58,33)	
CFS [1-7] (średnia \pm SD; Me)		3,76 \pm 1,01; 4,00	3,17 \pm 0,70; 3,00	0,034
Skala ASA, n (%)	2	13(52,00)	13(54,17)	0,204
	3	9(36,00)	11(45,83)	
	4	3(12,00)	0(0,00)	

Legenda: CFS - (ang. Clinical Frailty Scale) kliniczna skala kruchości, BMI - (ang. Body Mass Index) wskaźnik masy ciała, Skala ASA - (ang. American Society of Anaesthesiology) Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologii

Tabela 4. Choroby współistniejące

Choroby współistniejące	Grupa kontrolna (Placebo) (n = 25)	Grupa badana (Aldactone) (n = 24)	Wartość p
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	16 (64,00)	15 (62,50)	0,851
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	7 (28,00)	0 (0,00)	0,017
Zawał serca, n (%)	4 (16,00)	0 (0,00)	0,128
Przewlekła niewydolność serca, n (%)	3 (12,00)	0 (0,00)	0,248
Migotanie przedsionków, n (%)	4 (16,00)	0 (0,00)	0,128
Hipercholesterolemia, n (%)	8 (32,00)	3 (12,50)	0,196
Przemijający atak niedokrwienny, n (%)	1 (4,00)	0 (0,00)	0,984
Cukrzyca, n (%)	4 (16,00)	10 (41,67)	0,095
Choroby naczyń obwodowych, n (%)	5 (20,00)	1 (4,17)	0,209
Choroba wrzodowa, n (%)	1 (4,00)	0 (0,00)	0,984
Choroba tarczycy, n (%)	4 (16,00)	4 (16,67)	0,746
Aktywny nowotwór, n (%)	2 (8,00)	2 (8,33)	0,632
Depresja, n (%)	1 (4,00)	0 (0,00)	0,984

Nie było istotnej różnicy między grupami w przewlekłym stosowaniu leków, z wyjątkiem tego, że pacjenci w grupie badanej częściej stosowali doustne leki przeciwcukrzycowe (Tabela 5).

Tabela 5. Leczenie chorób współistniejących

Leki	Grupa kontrolna (Placebo) (n = 25)	Grupa badana (Aldactone) (n = 24)	Wartość p
Kwas acetylosalicylowy, n (%)	7 (29,17)	1 (4,17)	0,053

Inhibitory ADP, <i>n</i> (%)	2 (8,33)	0 (0,00)	0,470
NOAC, <i>n</i> (%)	1 (4,17)	0 (0,00)	0,984
Beta-blokery, <i>n</i> (%)	10 (40,00)	6 (25,00)	0,415
IKA/Sartany, <i>n</i> (%)	12 (50,00)	11 (45,83)	0,999
Ca-blokery, <i>n</i> (%)	6 (25,00)	3 (12,50)	0,459
Statyny, <i>n</i> (%)	6 (25,00)	2 (8,33)	0,245
Nitraty, <i>n</i> (%)	1 (4,17)	0 (0,00)	0,999
Diuretyki, <i>n</i> (%)	7 (28,00)	8 (33,33)	0,924
Bronchodilatory, <i>n</i> (%)	1 (4,00)	0 (0,00)	0,984
Doustne leki przeciwcukrzycowe, <i>n</i> (%)	2 (8,00)	10 (41,67)	0,016
Insulina, <i>n</i> (%)	1 (4,00)	2 (8,33)	0,971
Lewotyrosyna, <i>n</i> (%)	4 (16,00)	3 (12,50)	0,953
Opioidy, <i>n</i> (%)	0 (0,00)	1 (4,17)	0,984

Legenda: Inhibitor ADP - (ang. adenosine diphosphate receptor inhibitor) inhibitor agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP, NOAC - (ang. novel oral anticoagulants) doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K, IKA - inhibitory konwertazy angiotensyny II, Ca-blokery - blokery kanału wapniowego

4.2. Wpływ leczenia na czas wspomaganie wentylacji

Interwencja nie miała istotnego wpływu na oddzielne czasy wspomaganie wentylacji – mechanicznej, tlenoterapii biernej lub HFNOT. Również sumaryczne czasy wentylacji nieinwazyjnej (PO+HFNOT) czy łączny czas wspomaganie wentylacji (PO+HFNOT+MV) nie różniły się istotnie statystycznie w obu grupach (Tabela 6).

Tabela 6. Czas trwania wspomaganie wentylacji

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość <i>p</i>
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
Tlenoterapia bierna [dni]	7,76 ±4,48; 7,00	7,08 ±5,61; 6,00	0,644
HFNOT [godz.]	90,13 ±60,14; 88,00	112,31 ±92,46; 88,50	0,580
Wentylacja mechaniczna [godz.]	102,00 ±59,06; 95,00	270,20 ±224,39; 238,00	0,171
PO + HFNOT [dni]	8,96 ±4,54; 8,00	8,64 ±6,90; 6,50	0,850

PO + HFNOT + MV [dni]	10,15 ±5,77; 8,00	10,99 ±8,02; 8,50	0,678
-----------------------	-------------------	-------------------	-------

Legenda: HFNOT - (ang. high-flow nasal oxygen therapy) wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa, PO - (ang. passive oxygenation) tlenoterapia bierna, MV - (ang. mechanical ventilation) wentylacja mechaniczna

4.3. Wpływ leczenia na długość hospitalizacji, przyjęcie i czas leczenia na OAiIT

W Tabeli 7. pokazano długość pobytu w szpitalu oraz długość leczenia na OAiIT, które nie różniły się istotnie między obiema grupami ($p = 0,617$ oraz $p = 0,471$). W obu grupach nie odnotowano również znaczącej różnicy w ilości przyjęć do OAiIT (Tabela 8).

Tabela 7. Czasy hospitalizacji

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość p
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
Całkowita długość hospitalizacji [dni]	13,52 ±5,84; 11,00	14,42 ±6,57; 12,00	0,617
Długość pobytu na OAiIT [godz.]	166,07 ±88,89; 139,00	238,67 ±217,01; 189,00	0,471

Legenda: OAiIT - oddział anestezjologii i intensywnej terapii

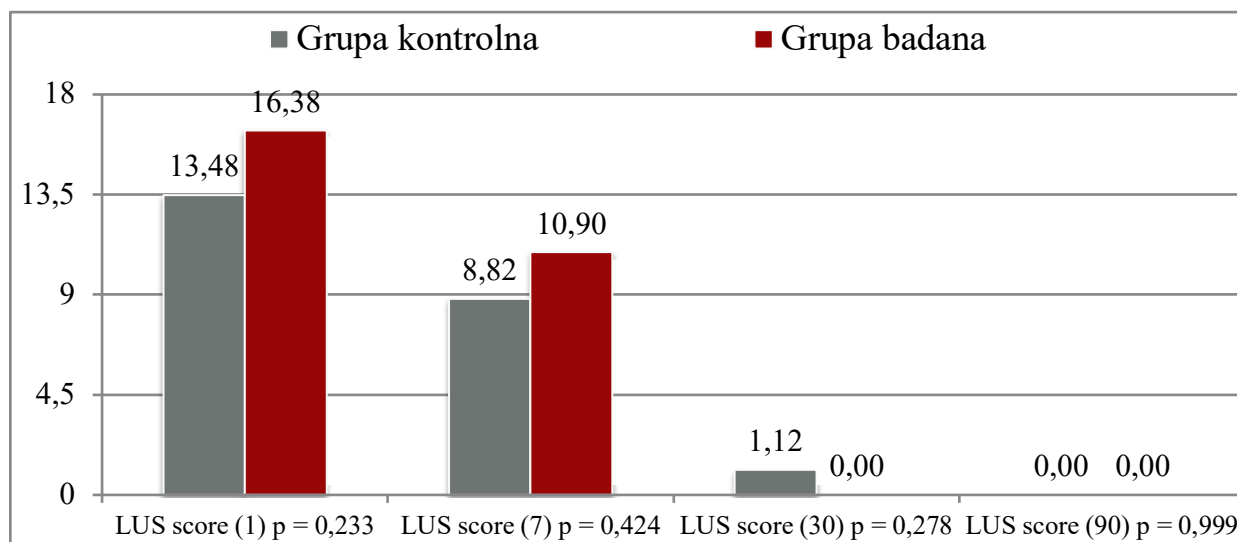
Tabela 8. Przyjęcie na OAiIT

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość p
	n (%)	n (%)	
Przyjęcie na OAiIT	7 (28,00%)	6 (25,00%)	0,932

Legenda: OAiIT - oddział anestezjologii i intensywnej terapii,

4.4. Wpływ leczenia na wyniki obrazowania płuc

Rycina 3. pokazuje progresję wyników zmian ultrasonograficznych płuc (ang. Lung ultrasound, LUS) w obu grupach uzyskanych w różnych punktach czasowych. Różnice między grupami nie były statystycznie istotne w żadnym z podanych punktów czasowych.



Rycina 3. Wyniki obrazowania USG płuc

W Tabeli 9 przedstawiono sumy charakterystycznych zmian ze wszystkich sześciu płaszczyzn ocenianych w TFS oraz wyniki TFS w obu grupach. Tomografia komputerowa wykazała, że po 90 dniach odsetki występowania zmian zwłóknieniowych w płucach nie różniły się między grupą interwencją a grupą placebo w czasie badania, a zatem TFS również nie różnił się między grupami (41,58 vs 28,94, $p = 0,513$).

Tabela 9. Wyniki obrazowania TK w dniu 90.

Sumy zmian	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość p
	Średnia \pm SD; Me	Średnia \pm SD; Me	
Obrazu plastra miodu	7,11 \pm 20,50; 0,00	0,00 \pm 0,00; 0,00	0,148
Siateczkowatych	26,53 \pm 38,30; 15,00	26,94 \pm 34,42; 7,00	0,972
Trakcyjnych rozstrzeń oskrzeli	5,32 \pm 10,92; 0,00	2,00 \pm 3,82; 0,00	0,226
Typu matowej szyby	2,63 \pm 11,47; 0,00	0,00 \pm 0,00; 0,00	0,331
TFS	41,58 \pm 74,07; 15,00	28,94 \pm 36,39; 8,50	0,513

Legenda: TFS – total fibrosis score

4.5. Wyniki badań laboratoryjnych

4.2.1. Podstawowe badania kontrolne

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami we wstępnych badaniach laboratoryjnych uzyskanych w 1. dobie (Tabela 10.) obejmujących m. in. liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne, prokalcytoninę i stężenie jonów we krwi.

Tabela 10. Wyniki badań laboratoryjnych - dzień 1.

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo) (n = 25)	Grupa badana (Aldactone) (n = 24)	Wartość p
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
Krwinki białe [G/L]	7,52 ±3,06; 7,59	8,19 ±3,00; 8,41	0,440
Neutrofile [G/L]	6,02 ±2,84; 5,74	6,64 ±2,98; 6,69	0,461
Limfocyty	0,95 ±0,32; 0,90	1,05 ±0,30; 0,98	0,266
Krwinki czerwone [T/L]	4,20 ±0,63; 4,27	4,30 ±0,41; 4,20	0,523
Płytki krwi [G/L]	260,08 ±93,54; 245,00	317,04 ±132,56; 265,00	0,091
Hemoglobina [mmol/L]	7,90 ±0,99; 7,90	7,97 ±1,11; 7,90	0,836
Hematokryt [l/l]	0,37 ±0,05; 0,38	0,38 ±0,04; 0,37	0,574
Białko C-reaktywne [mg/dL]	71,08 ±44,78; 76,04	95,58 ±65,37; 80,14	0,135
Interleukina-6 [pg/mL]	46,68 ±56,79; 24,90	64,97 ±72,52; 41,00	0,332
Prokalcytonina [ng/mL]	0,15 ±0,12; 0,12	0,23 ±0,35; 0,09	0,327
AST [U/L]	67,72 ±89,11; 48,00	48,29 ±20,78; 44,0	0,298
ALT [U/L]	52,88 ±46,5; 35,00	48,79 ±36,9; 38,0	0,734
LDH [U/L]	460,61 ±174,88; 403,00	460,39 ±154,07; 472,00	0,996
D-Dimery [ng/mL]	1799,32 ±1902,33; 1158,00	2329,58 ±2695,07; 1016,00	0,432
Ferrytyna [µg/L]	1262,88 ±866,89; 983,50	948,83 ±570,37; 835,00	0,223
K ⁺ [mmol/L]	4,07 ±0,54; 4,10	4,05 ±0,51; 4,20	0,915
Na ⁺ [mmol/L]	139,96 ±3,32; 141,00	139,38 ±3,88; 139,00	0,574
Cl ⁻ [mmol/L]	102,44 ±3,96; 102,00	100,17 ±4,73; 101,00	0,075

Legenda: AST - (ang. aspartate aminotransferase) aminotransferaza asparaginianowa, ALT (ang. alanine transaminase) aminotransferaza alaninowa, LDH (ang. lactate dehydrogenase) dehydrogenaza mleczanowa

Nie stwierdzono również istotnych różnic między grupami w zakresie kontrolnych wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w 7. dobie (Tabela 11) obejmujących m. in. liczbę białych krwinek, białko C-reaktywne, prokalcytoninę i stężenie jonów we krwi.

Tabela 11. Wyniki badań laboratoryjnych - dzień 7.

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość <i>p</i>
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
Krwinki białe [G/L]	10,88 ±5,77; 10,09	9,90 ±4,19; 9,27	0,512
Neutrofile [G/L]	8,36 ±5,81; 6,12	7,49 ±4,41; 6,93	0,574
Limfocyty	1,57 ±0,72; 1,44	1,60 ±0,62; 1,78	0,875
Krwinki czerwone [T/L]	4,31 ±0,55; 4,33	4,26 ±0,43; 4,19	0,714
Płytki krwi [G/L]	372,70 ±119,06; 365,00	385,87 ±112,78; 380,00	0,702
Hemoglobina [mmol/L]	8,08 ±0,77; 8,10	7,89 ±0,97; 7,80	0,463
Hematokryt [l/l]	0,39 ±0,04; 0,39	0,38 ±0,04; 0,38	0,815
Białko C-reaktywne [mg/dL]	25,71 ±41,52; 7,60	28,35 ±45,98; 10,50	0,841
Interleukina-6 [pg/mL]	60,56 ±152,47; 11,00	24,20 ±69,38; 5,30	0,317
Prokalcytonina [ng/mL]	5,43 ±23,14; 0,07	0,20 ±0,49; 0,06	0,337
AST [U/L]	37,61 ±29,22; 29,00	32,35 ±14,63; 29,00	0,452
ALT [U/L]	65,22 ±32,54; 67,00	59,05 ±38,78; 49,00	0,579
LDH [U/L]	340,44 ±164,33; 269,00	313,95 ±100,17; 301,00	0,579
D-Dimery [ng/mL]	1719,48 ±1826,09; 1105,00	1782,45 ±1607,25; 1312,00	0,903
Ferrytyna [µg/L]	1495,19 ±2205,69; 857,00	923,11 ±816,19; 678,50	0,343
K ⁺ [mmol/L]	4,45 ±0,39; 4,50	4,66 ±0,65; 4,65	0,198
Na ⁺ [mmol/L]	139,22 ±5,33; 138,00	139,41 ±3,32; 139,50	0,885
Cl ⁻ [mmol/L]	102,05 ±4,39; 100,50	100,95 ±2,76; 101,50	0,350

Legenda: AST - (ang. aspartate aminotransferase) aminotransferaza asparaginianowa, ALT (ang. alanine transaminase) aminotransferaza alaninowa, LDH (ang. lactate dehydrogenase) dehydrogenaza mleczanowa

4.2.2. Dodatkowe markery stanu zapalnego

Tabele 12. i 13. przedstawiają wyniki analiz cytometrycznych krwi z dwóch punktów czasowych - dzień 1 i dzień 7 od randomizacji. Żaden z analizowanych parametrów nie różnił się statystycznie między grupami.

Tabela 12. Wyniki analiz cytometrycznych krwi - dzień 1.

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość <i>p</i>
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
CD4 [%]	26,20±14,42; 24,40	23,48±14,64; 22,05	0,482
CD3 [%]	15,66±11,39; 12,65	12,85±9,46; 11,55	0,482
IL-1β na limfocytach [%]	0,28±0,43; 0,10	0,24±0,25; 0,15	0,605
IL-1β ogólnie [%]	0,61±0,59; 0,40	0,68±0,58; 0,45	0,843
IL-2 na limfocytach [%]	1,35±1,31; 1,05	1,27±1,62; 0,75	0,475
IL-2 ogólnie [%]	5,24±7,71; 3,75	4,39±3,76; 3,60	0,956
TNF-α na limfocytach [%]	0,15±0,16; 0,10	0,15±0,16; 0,10	0,835
TNF-α ogólnie [%]	0,53±0,47; 0,35	0,54±0,45; 0,40	0,792

Legenda: CD - (ang. cluster of differentiation) antygen różnicowania komórkowego, IL - interleukina, TNF- α - czynnik martwicy nowotworów alfa

Tabela 13. Wyniki analiz cytometrycznych krwi - dzień 7.

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość <i>p</i>
	Średnia ±SD; Me	Średnia ±SD; Me	
CD4 [%]	32,92±11,16; 31,10	31,66±14,92; 28,10	0,421
CD3 [%]	21,16±15,37; 16,40	20,50±14,40; 17,80	0,950
IL-1β na limfocytach [%]	0,40±0,39; 0,30	0,43±0,57; 0,20	0,850
IL-1β ogólnie [%]	1,16±0,91; 1,00	1,27±0,83; 1,20	0,563
IL-2 na limfocytach [%]	1,67±0,98; 1,70	1,42±1,28; 1,20	0,247
IL-2 ogólnie [%]	2,45±1,94; 2,30	2,59±1,67; 2,70	0,554
TNF-α na limfocytach [%]	0,02±0,05; 0,00	0,04±0,12; 0,00	0,870
TNF-α ogólnie [%]	0,26±0,31; 0,20	0,25±0,23; 0,10	0,841

Legenda: CD - (ang. cluster of differentiation) antygen różnicowania komórkowego, IL - interleukina, TNF- α - czynnik martwicy nowotworów alfa

4.2.3. Wewnątrzgrupowe porównanie pomiędzy grupami w Dniu 1. versus Dniu 7.

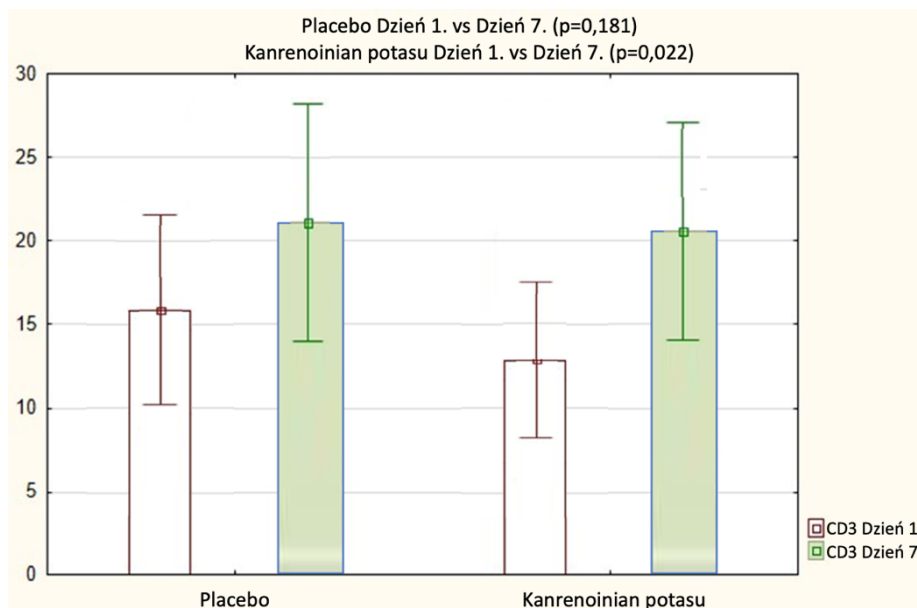
Porównania wewnątrzgrupowe przy użyciu testu Wilcozona wykazały istotne różnice w parametrach zapalnych pomiędzy dniem 1. a dniem 7. dla kanrenoinianu potasu w ilości komórek CD3 dodatnich, TNF- α ogólnie oraz stężeniu interleukiny 6. Dla placebo istotne były zmiany w ekspresji interleukiny 2 ogólnie oraz TNF- α na limfocytach. Dla obu grup okazały się istotne zmiany w ekspresji interleukiny 1 β ogólnie. Opisane zmiany widoczne są w Tabelach 12, 13 i 14.

Tabela 14. Wewnątrzgrupowe porównanie pomiędzy grupami w dniu 7. versus w dniu 1.

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo) Wartość p	Grupa badana (Aldactone) Wartość p
CD4 [%]	0,131	0,051
CD3 [%]	0,181	0,022
IL-1 β na limfocytach [%]	0,185	0,177
IL-1 β ogólnie [%]	0,016	0,004
IL-2 na limfocytach [%]	0,265	0,649
IL-2 ogólnie [%]	0,040	0,070
TNF- α na limfocytach [%]	0,003	0,152
TNF- α ogólnie [%]	0,056	0,031
Interleukina 6 [pg/mL]	0,506	0,006

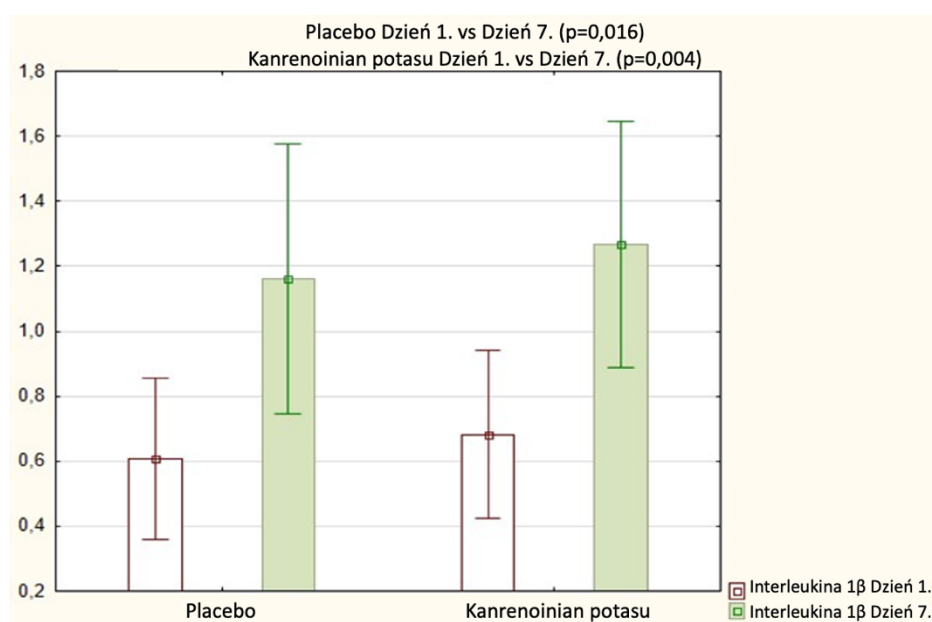
Legenda: CD - (ang. cluster of differentiation) antygen różnicowania komórkowego, IL - interleukina, TNF- α - czynnik martwicy nowotworów alfa

Wartość CD3 [%] dla kanrenoinianu potasu wzrosła znacząco pomiędzy dniem 1. a dniem 7. ($20,50 \pm 14,40$; $17,80$ w porównaniu z $12,85 \pm 9,46$; $11,55$; $p = 0,022$), co widać na Rycinie 4.



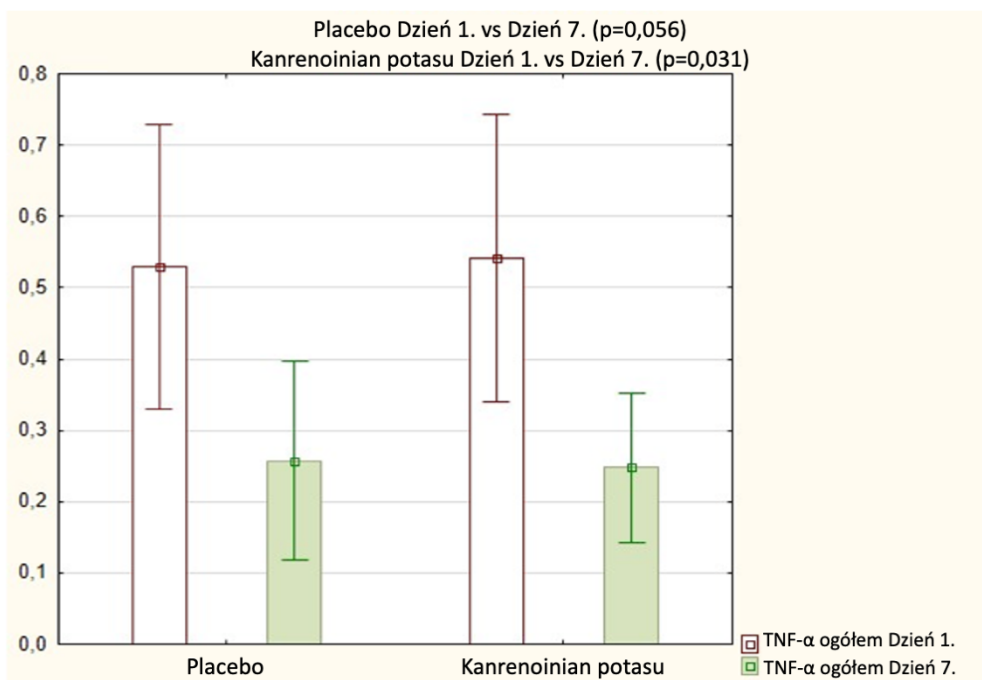
Rycina 4. CD3% dla kanrenoinianu potasu vs placebo w Dniu 1. i Dniu 7.

Całkowita ilość interleukiny 1β [%] wzrosła znacząco w czasie zarówno w przypadku kanrenoinianu potasu ($0,68 \pm 0,58$; $0,45$ do $1,27 \pm 0,83$; $1,20$; $p = 0,004$), jak i w przypadku placebo ($0,61 \pm 0,59$; $0,40$ do $1,16 \pm 0,91$; $1,00$; $p = 0,016$), jak pokazano na Rycinie 5.



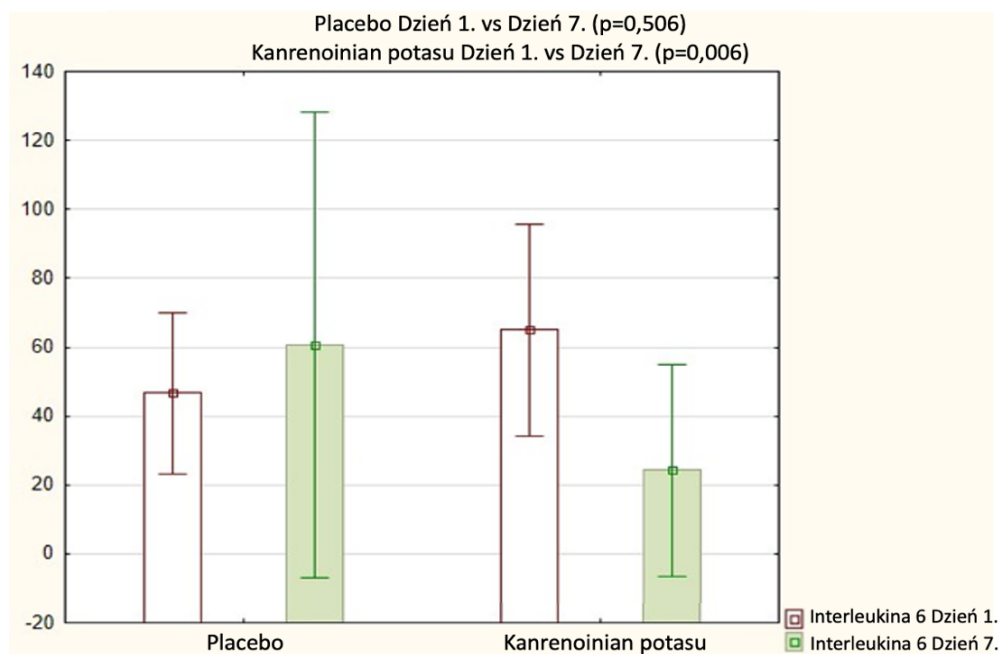
Rycina 5. Interleukina 1β ogółem [%] dla kanrenoinianu potasu vs placebo w dniu 1. i dniu 7.

Całkowita ilość TNF- α [%] zmniejszyła się znacząco dla kanrenoinianu potasu pomiędzy dniem 1 a dniem 7 ($0,54 \pm 0,45$; $0,40$ do $0,25 \pm 0,23$; $0,10$; $p = 0,031$), zmiany odnotowane dla tego parametru w grupie placebo nie były istotne, mimo podobnej tendencji spadkowej (Rycina 6).



Rycina 6. TNF- α ogółem [%] dla kanrenoinianu potasu vs placebo w dniu 1. i dniu 7.

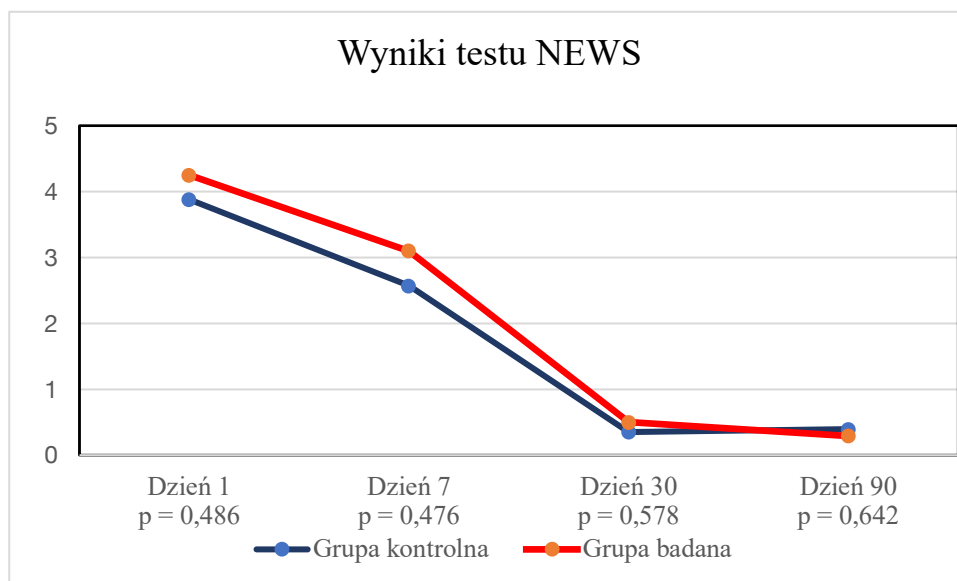
Dla interleukiny 6 [pg/ml] wykazano istotny spadek między dniem 1. a dniem 7. dla kanrenoinianu potasu ($64,97 \pm 72,52$; $41,00$ do $24,20 \pm 69,38$; $5,30$; $p = 0,006$), czego nie uzyskano w grupie placebo, jak widać na Rycinie 7.



Rycina 7. Interleukina 6 [pg/ml] dla kanrenoinianu potasu vs placebo w dniu 1. i dniu 7.

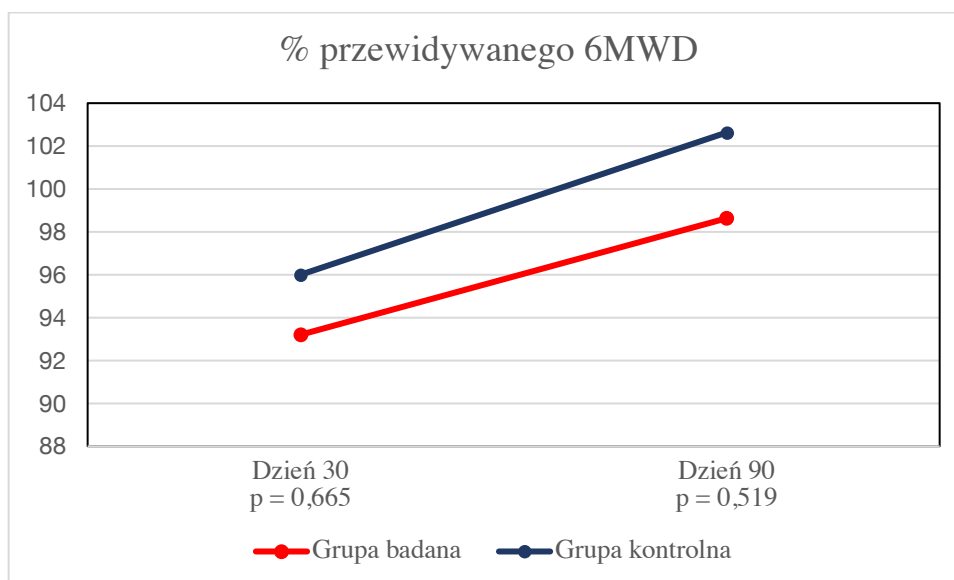
4.6. Wpływ leczenia na ogólną wydolność fizyczną

Rycina 8. pokazuje progresję wyników testu NEWS w obu grupach w czterech dniach testowania. Wyniki testu NEWS w obu grupach (placebo vs interwencja) kształtowały się następująco: dzień 1 (3,88 vs 4,25), dzień 7 (2,57 vs 3,10), dzień 30 (0,35 vs 0,50), dzień 90 (0,39 vs 0,29). Różnica między grupami nie była statystycznie istotna w żadnym z czterech punktów czasowych.



Rycina 8. Wyniki testu NEWS w czterech dniach wykonywania testu wraz z istotnością statystyczną różnicy między grupami.

Rycina 9. przedstawia procent przewidywanego 6-minutowego dystansu marszu w obu grupach w dwóch punktach czasowych obserwacji. Wyniki osiągnięte podczas 6MWT nie różniły się istotnie między grupami ani w 30. (93,20 vs 96,00, $p = 0,665$), ani w 90. dniu od randomizacji (98,63 vs 102,63, $p = 0,519$).



Rycina 9. Procent przewidywanego 6-minutowego dystansu marszu w dwóch dniach testowania wraz z istotnością statystyczną.

4.7. Śmiertelność

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 20,0% (5/25) w grupie kontrolnej w porównaniu z 16,67% (4/24) w grupie interwencyjnej. Różnica między obiema grupami nie była znacząca ($p = 0,945$). Po 90 dniach śmiertelność wśród pacjentów nieutraconych z obserwacji nie zmieniła się między grupami (5/24 kontrola vs. 4/22 interwencja, $p = 0,884$), jak wykazano w Tabeli 15.

Tabela 15. Śmiertelność

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość p
	n (%)	n (%)	
Przyjęcie na OAiIT	7 (28,00%)	6 (25,00%)	0,932
Zgon w szpitalu	5 (20,00%)	4 (16,67%)	0,945
Zgon do 90 dni	5 (20,83%)	4 (18,18%)	0,884

Legenda: OAiIT - oddział anestezjologii i intensywnej terapii,

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach podsumowano w Tabeli 16. Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy dwiema grupami. Częstość występowania odmy opłucnowej była nieznacznie wyższa w grupie interwencyjnej (12,5% vs 0%), ale różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,219$). Częstość występowania hiperkaliemii była również częstsza w grupie interwencyjnej (33,3% vs 16%), lecz nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,281$).

Tabela 16. Zdarzenia niepożądane

Zmienne	Grupa kontrolna (Placebo)	Grupa badana (Aldactone)	Wartość p
	n (%)	n (%)	
Wtórna infekcja	7 (28,00%)	5 (20,83%)	0,802
Odma opłucnowa	0 (0,00%)	3 (12,50%)	0,219
Hipotensja (SCT < 100 mmHg)	5 (20,00%)	8 (33,33%)	0,463
Incydenty zakrzepowo-zatorowe	2 (8,00%)	3 (12,50%)	0,962
Hiperkaliemia	4 (16,00%)	8 (33,33%)	0,281
Hipernatremia	2 (8,00%)	1 (4,17%)	0,971

Hipokaliemia	3 (12,00%)	3 (12,50%)	0,702
Hiponatremia	1 (4,00%)	2 (8,33%)	0,971

Legenda: SCT - skurczowe ciśnienie tętnicze

5. DYSKUSJA

W niniejszej pracy zbadano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kanrenoinianu potasu w porównaniu z placebo u pacjentów z ciężkim COVID-19 jako potencjalnego środka w zapobieganiu zwłóknieniu płuc związanemu z COVID-19. Infekcje SARS-CoV-2 nadal się rozprzestrzeniają, pojawia się potrzeba wdrożenia profilaktyki następstw COVID-19, w tym zwłóknienia płuc, dlatego należy podkreślić, że przeprowadzone badanie jest pierwszym opublikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z zastosowaniem antagonisty receptora mineralokortykoidowego.

Charakterystyka ogólna grupy badanej

Większość danych demograficznych nie różniła się istotnie między grupami. Wyjątki stanowią istotnie większy odsetek pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w grupie placebo oraz istotnie większy odsetek pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe w grupie kanrenoinianu potasu.

Zaobserwowano, że odsetek pacjentów z grupy placebo, u których współwystępowała choroba niedokrwienna serca, związana z gorszym rokowaniem w COVID-19, był istotnie wyższy niż w grupie badanej. Zaleca się kontynuację statyn u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, którzy już je przyjmują [104]. W randomizowanym badaniu klinicznym INSPIRATION-S z udziałem prawie 600 dorosłych, którzy zostali przyjęci na oddział intensywnej terapii z COVID-19 i nie mieli wcześniej wskazań do leczenia statynami, nie stwierdzono statystycznie istotnego zmniejszenia 30-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po zastosowaniu atorwastatyny przez 30 dni w porównaniu z placebo [105]. Wynik ten kontrastował z wynikami badań retrospektywnych, w których stosowanie statyn wiązało się z niższym odsetkiem przyjęć na OIT lub zgonów [106–110]. Kontynuujemy również aspirynę, chyba że istnieją obawy dotyczące ryzyka krwawienia. Stosowanie aspiryny podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 nie zmniejszyło 28-dniowej śmiertelności ani ryzyka progresji do wentylacji mechanicznej w porównaniu ze standardową opieką lub placebo w badaniach z randomizacją [111,112]. Nie inicjuje się statyn ani aspiryny u pacjentów z COVID-19, którzy nie mają do nich wcześniejszych wskazań.

Pacjenci otrzymujący inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub blokery receptora angiotensyny (ARB) powinni kontynuować leczenie tymi lekami, jeśli nie ma innych powodów do przerwania leczenia. Podejście to jest wspierane przez wiele paneli wytycznych [113–115]. Metaanaliza badań z udziałem ponad 1800 pacjentów oceniająca

inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę/blokery receptora angiotensyny II w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z COVID-19 nie wykazała różnic w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, chociaż wykazała graniczne zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego i zwiększone ryzyko ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów z inhibitorami układu RAA [116].

Znacznie większy, choć nieistotny statystycznie, odsetek pacjentów z cukrzycą w grupie kanrenoinianu potasu mógł mieć istotny wpływ na wyniki niniejszego badania. Pacjenci z cukrzycą zazwyczaj należą do wyższych kategorii ciężkości zakażenia SARS-CoV-2 niż osoby bez cukrzycy [117,118], a słaba kontrola glikemii wiąże się ze zwiększonym zapotrzebowaniem na leki i hospitalizacje oraz zwiększoną śmiertelnością [119,120]. Należy zaznaczyć, że odsetek pacjentów stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe był istotnie wyższy w grupie kanrenoinianu potasu. W metaanalizie badań z udziałem ponad 3 milionów pacjentów z COVID-19 z cukrzycą typu 2 przewlekłe stosowanie metforminy, agoniści receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 było związane z niższą śmiertelnością [121]. W tej samej metaanalizie inhibitory DPP-4 i insulina były powiązane ze zwiększoną śmiertelnością, a sulfonilomocznik, tiazolidinedion i inhibitory alfa-glukozydazy były neutralne pod względem śmiertelności [121]. Nie pokrywa się to w całości z wcześniejszymi sugestiami, że inhibitory DPP4 [122–124] i agoniści receptora GLP1 [123,124] mogą korzystnie wpływać na modulację wnikania wirusa i nadprodukcję cytokin zapalnych podczas zakażenia COVID-19, a inhibitory SGLT2 [123] mogą zwiększać prawdopodobieństwo dekompensacji kwasicy ketonowej związanej z COVID-19. Potwierdziło to za to wcześniejsze doniesienia o pozytywnym wpływie metforminy na proces zapalny w COVID-19 [125].

Stosowanie leków immunosupresyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby wywołanej przez inne wirusy układu oddechowego, a decyzję o odstawieniu sterydów, leków biologicznych lub innych leków immunosupresyjnych w przebiegu COVID-19 należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie przypadku.

Wpływ leczenia na czas wspomaganie wentylacji mechanicznej

Niniejsze badanie również nie wykazało istotnej różnicy w czasie wentylacji mechanicznej po zastosowaniu interwencji. Potrzeba wentylacji mechanicznej wśród osób krytycznie chorych i przyjętych na OAiIT waha się od 20 do 100 procent [118,126–133]. Szeroka rozpiętość odzwierciedla prawdopodobnie różnice w praktyce, kryteriach intubacji i populacjach obsługiwanych przez oddziały intensywnej terapii. Niewielki odsetek wymaga wsparcia ECMO.

Dane wskazują na zmniejszenie częstości stosowania wentylacji mechanicznej w miarę upływu czasu [134], co może być spowodowane zmianami czynników związanych z pacjentem lub praktyką. W jednym RCT Abbasi i wsp. wykazali, że spironolakton i terapia skojarzona spironolaktonem/sitagliptyną zmniejszają śmiertelność, liczbę przyjęć na oddział anestezjologii i intensywnej terapii, częstość intubacji i uszkodzenia narządów, ale bez istotności statystycznej [135].

Wpływ leczenia na długość hospitalizacji, przyjęcie i czas leczenia na OAIIT

Interwencja w niniejszym badaniu nie przyniosła statystycznie istotnych korzyści pod względem długości hospitalizacji ogólnie lub na OAIIT. Mogło to być spowodowane wieloma czynnikami, z których część została omówiona poniżej.

Idealny czas wdrożenia leczenia i czas trwania interwencji z kanrenoinianem potasu podczas zapalenia płuc COVID-19 pozostają nieznane. Pacjenci, którzy stają się krytycznie chorzy, mogą prezentować podobne początkowe objawy oddechowe do tych z mniej ciężką chorobą (np. gorączka, kaszel, duszność). Retrospektywne badania krytycznie chorych sugerują, że wśród pacjentów, u których rozwija się ciężka choroba (tj. ARDS), początek duszności jest stosunkowo późny (mediana 6,5 dnia od wystąpienia objawów), ale progresja do ARDS może być szybka (mediana 2,5 dnia od wystąpienia duszności) [126,128,136–138].

Ponieważ jednym z kryteriów włączenia było nasycenie krwi tlenem poniżej 94%, wskazujące na przynajmniej częściowe zniszczenie tkanki płucnej, czas interwencji mógł być spóźniony. Istnieją pewne obawy, że przedwczesna immunomodulacja może hamować odporność przeciwwirusową gospodarza i opóźnić usuwanie wirusa, podczas gdy opóźnienie immunomodulacji może okazać się daremne w przypadku zaawansowania ostrego uszkodzenia płuc [139]. Jednak niektóre badania sugerują, że przewlekłe stosowanie MRA może wiązać się z niższym prawdopodobieństwem zakażenia COVID-19, chociaż bez różnicy w powikłaniach związanych z COVID-19 [140]. Spironolakton jest blokerem receptora mineralokortykoidowego, który zmniejsza poziom ACE2 w osoczu [141], ale zwiększa ekspresję ACE2 na błonach komórkowych [142]. W randomizowanym badaniu HOMAGE spironolakton nie zmienił znacząco stężenia ACE2 w osoczu, nieco rozwiewając obawy, że MRA może zwiększyć ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 lub pogorszyć przebieg kliniczny zakażenia. Odkrycia te nie przemawiają za wstrzymaniem MRA, jeśli jest to klinicznie wskazane, w kontekście zakażenia SARS-CoV-2 [143]. Z kolei prospektywne badanie BISCUIT, badające wpływ połączenia

spironolaktonu i bromheksyny w leczeniu wczesnego COVID-19, wykazało istotne skrócenie czasu hospitalizacji po zastosowaniu łączonej interwencji [144].

Inne ingerencje w układ RAA na wcześniejszym etapie również nie przyniosły wymiernych korzyści. W badaniu BRACE CORONA, w którym pacjenci hospitalizowani z łagodnym do umiarkowanego COVID-19, którzy przyjmowali inhibitory ACE lub ARB przed przyjęciem do szpitala, zostali losowo przydzieleni do grup, które przerwały lub kontynuowały leczenie inhibitorami ACE lub ARB, nie stwierdzono istotnej różnicy w średniej liczbie dni życia i poza szpitalem dla tych, którym przydzielono przerwanie lub kontynuację tych leków [145]. W badaniu REPLACE COVID nie stwierdzono różnic w wynikach porównujących strategię odstawiania i kontynuacji stosowania inhibitorów ACE i ARB u pacjentów z COVID-19 [146].

Wpływ leczenia na wyniki obrazowania płuc

Obrazowanie CT płuc nie wykazało żadnych istotnych korzyści z wdrożenia dodatkowego leczenia kanrenoinianem potasu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zapaleniem płuc COVID-19. Warto zauważyć, że niniejsze badanie nie zawiera wstępnych badań CT płuc pacjentów przed interwencją, choć wcześniej zdiagnozowane choroby płuc stanowiły kryterium wykluczenia z badania.

Niektóre badania spekulują, że spironolakton może zmniejszać szlaki zapalne i zwłóknienie wikłające zakażenie SARS-CoV-2 [147]. Według badania Abbasi i wsp., zawierającego wyniki tomografii komputerowej, badacze z jednego ośrodka zgłosili, że procentowe zajęcie płuc w CT nie uległo znaczącej poprawie w grupie interwencyjnej po 4 do 6 dni od interwencji w stosunku do grupy kontrolnej ($p = 0,735$). Jednak badacze z drugiego ośrodka oszacowali zmniejszenie obszaru zajęcia tkanki płucnej i zauważyli znaczną poprawę we wszystkich grupach interwencyjnych, zwłaszcza w grupie skojarzonej interwencji ($p < 0,001$) [135]. Jednak całe badanie nie wykazało istotnych różnic w śmiertelności, długości hospitalizacji oraz pochodnych parametrach. Solomon i wsp. donoszą, że ponad 50% wcześniej hospitalizowanych osób, które przeżyły zakażenie SARS-CoV-2, będzie miało nieprawidłowości w tomografii komputerowej, częściej u osób z cięższą ostrą infekcją [148]. Matsuo i wsp. donoszą, że po 3 miesiącach częstość występowania resztkowych nieprawidłowości CT po wypisie ze szpitala wyniosła 55,7%, w tym głównie zmian o typie matowej szyby - 44.1% wszystkich zmian [149].

Badanie przeprowadzone przez Umemurę i wsp. sugeruje potencjał antyfibrotyczny nintedanibu u pacjentów OIT [150]. Może to sugerować potrzebę realizacji dalszych badań

kanrenoinianu potasu z udziałem pacjentów OIT. Pomimo większego ryzyka zwłóknienia u pacjentów OIT udokumentowano je również u pacjentów, którzy nie wymagali wentylacji mechanicznej [66,67].

W niniejszym badaniu USG płuc nie wykazało istotnych różnic w obecności zmian patologicznych między grupami w żadnym z punktów czasowych badania, chociaż doniesienia sugerują dużą wartość diagnostyczną LUS w COVID-19. Według badania liczącego 71 pacjentów z możliwym do zinterpretowania LUS na początku hospitalizacji u 87% stwierdzono patologiczne zmiany LUS w ≥ 1 strefie (wynik ≥ 1 według skali z niniejszego badania), podczas gdy po 2-3 miesiącach u 30% podczas obserwacji kontrolnej stwierdzono wyżej wymienione zmiany patologiczne [151]. W prospektywnym badaniu na 115 pacjentach z potwierdzonym radiograficznie zapaleniem płuc z COVID-19 w analizie wieloczynnikowej z parametrami stanu zapalnego jedynie ocena ultrasonograficzna płuc była niezależnym predyktorem konieczności przyjęcia pacjenta do oddziału intensywnej terapii [152]. W retrospektywnym badaniu 160 pacjentów wynik ≥ 1 w skali LUS z obrazów tylko przedniego wierzchołka obu płuc występował łącznie u 100/160 pacjentów, u 81/103 z co najmniej ciężką chorobą w porównaniu z 19/57 z najwyżej umiarkowaną chorobą i wiązał się istotnie ze zwiększoną śmiertelnością lub potrzebą intensywnej terapii [153]. W analizie liczącej 138 pacjentów RTG klatki piersiowej i LUS nie wykazały korelacji przy przyjęciu, a jedynie LUS identyfikowało grupę pacjentów o poważniejszym stanie klinicznym i wykazywało istotną wartość predykcyjną dla śmiertelności lub przyjęcia do OAiIT [154]. Dodatkowo w badaniu liczącym 144 pacjentów z ARDS sugeruje się, że podejście oparte na ultrasonografii zmniejsza liczbę prześwietleń klatki piersiowej i tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z pacjentami ze standardową ostrą niewydolnością oddechową, zmniejszając w ten sposób liczbę pracowników ochrony zdrowia narażonych na możliwe skażenie i oszczędzając środki ochrony osobistej [155].

Wpływ leczenia na wyniki badań dodatkowych markerów stanu zapalnego

Analizy markerów stanu zapalnego nie wykazały istotnych statystycznie różnic w bezpośrednim porównaniu między grupami w Dniu 1. oraz w Dniu 7. Natomiast wewnątrzgrupowa analiza dynamiki zmian markerów stanu zapalnego wykazała kilka istotnych statystycznie różnic.

Zwłóknienie płuc jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z ciężkimi stanami klinicznymi, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stężeniami markerów stanu zapalnego [45].

Znaczący wzrost produkcji wielu cytokin i czynników wzrostu może prowadzić do upośledzenia gojenia i nadmiernego bliznowacenia [42–44]. Udowodniono, że markery stanu zapalnego, takie jak CRP, IL6, znacząco wzrastają wraz z postępem choroby u pacjentów z COVID-19 i mogą być wykorzystywane do różnicowania ciężkości stanu pacjentów [156]. Wyniki RCT dotyczącego stosowania spironolaktonu i deksametazonu w porównaniu z samym deksametazonem u hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wirusem Covid-19 wykazały znacząco niższe stężenia D-dimerów w dniach 4 i 7 ($p = 0,0004$) i aldosteronu w dniu 7 ($p = 0,0075$) w grupie SpiroDex, ale nie stwierdzono znaczącej różnicy w czasie powrotu do zdrowia pomiędzy grupami SpiroDex i Dex [157]. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie MRA na zapalenie śródbłonka w zakażeniu SARS-CoV-2 [93]. Fels i in. wykazali również w badaniach *in vitro*, że zastosowanie spironolaktonu w COVID-19 ogranicza uszkodzenie glikokaliksu na komórkach cewek nerkowych [158]. Niektóre badania wskazują na potencjał terapeutyczny spironolaktonu, który istotnie zmniejsza odpowiedź zapalną płuc po uszkodzeniu [100,101]. Badanie BISCUIUT wykazało istotne skrócenie czasu trwania gorączki po zastosowaniu spironolaktonu i bromheksyny [144].

Wartość CD3 [%] dla grupy kanrenoinianu potasu wzrosła znacząco pomiędzy dniem 1. a dniem 7. ($20,50 \pm 14,40$; $17,80$ w porównaniu z $12,85 \pm 9,46$; $11,55$; $p = 0,022$). Jin i wsp. wskazują na zależną od wieku limfocytopenię limfocytów T CD3+CD8+, która wiąże się z gorszym rokowaniem w infekcji SARS-CoV-2 [159]. Mittal i wsp. podkreślają, że wynikający z infekcji spadek liczby komórek CD3+ T, CD4+ T, CD8+ T, NK z odpowiadającym wzrostem stosunku CD4+/CD8+ po zakażeniu SARS CoV-2 jest konsekwentnie skorelowany z ciężkością choroby [160]. Kratzer i wsp. również wykazali podwyższone ilości komórek CD3+ w u ozdrowieńców, sugerując ich pozytywny wpływ na status immunologiczny badanych [161]. Natomiast Moreira i wsp. sugerują, że użycie ludzkiego przeciwciała monoklonalne anty-CD3 może korzystnie wpłynąć na modulację procesu zapalnego w przebiegu COVID-19 [162]. Kruglova i wsp. nie udowodnili wartości predykcyjnej komórek CD3 dodatnich dla przebiegu COVID-19 przy stosowaniu blokerów receptora interleukiny-6 w warunkach szpitalnych [163]. W związku z tym wyciąganie wniosków z wpływu kanrenoinianu potasu na ilość komórek CD3+ wymaga dalszych badań.

Całkowita ekspresja TNF- α [%] zmniejszyła się znacząco dla kanrenoinianu potasu pomiędzy dniem 1 a dniem 7 ($0,54 \pm 0,45$; $0,40$ do $0,25 \pm 0,23$; $0,10$; $p = 0,031$), zmiany odnotowane dla tego parametru w grupie placebo nie były istotne, mimo podobnej tendencji spadkowej ($p = 0,056$). Zawawi i wsp. wskazują, że w przypadku COVID-19 zapalenie zależne

od TNF- α może powodować uszkodzenie tkanek, co później skutkuje zapaleniem płuc, obrzękiem płuc i zespołem ostrej niewydolności oddechowej i stopniowo sprzyja zwłóknieniu płuc [164]. Kandhaya-Pillai i wsp. stwierdzili, że narażenie ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej na cytokiny zapalne, TNF- α + IFN- γ lub koktajl TNF- α + IFN- γ + IL-6, zwiększyło ekspresję ACE2/DPP4, uwydatniło prozapalny fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem się i zmniejszyło zdolność proliferacyjną komórek, zgodnie z postępowaniem w kierunku stanu podobnego do starzenia się [165].

Karki i wsp. sugerują, że TNF- α i IFN- γ powodują u myszy śmiertelny wstrząs cytokinowy, który odzwierciedla uszkodzenie tkanek i stan zapalny w przebiegu COVID-19, a hamowanie PANoptozy chroniło myszy przed tą patologią i śmiercią [166]. Ponadto sugeruje się, że leczenie przeciwciałami neutralizującymi przeciwko TNF- α i IFN- γ będzie chroniło przed śmiercią podczas zakażenia SARS-CoV-2 [167,168], co wykazano już u myszy [166]. Saleh i wsp. zbadali wpływ polimorfizmu genu TNF- α G-308 A na przebieg i wynik COVID-19, sugerując, że wyższa ekspresja TNF- α istotnie wpływa na ciężkość przebiegu choroby, a terapia anty-TNF- α mogłaby przynieść korzyści [169]. Według Maranatha i wsp. u 74 pacjentów z potwierdzonym w TK zwłóknieniem płuc po COVID-19 stężenie TNF- α w surowicy wzrastało istotnie w zależności od stopnia klasyfikacji klinicznej [170]. Mortaz i wsp. również odnotowali w ostrej fazie choroby istotnie wyższe stężenia TNF- α i rozpuszczonego receptora TNF u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym [171]. Ponadto przewlekłe następstwa COVID-19 nie są związane z autoprzeciwciałami, ale z podwyższonymi stężeniami IL-1 β , IL-6 i TNF w osoczu, a indukcja tych cytokin w prozapalnych makrofagach płuc związanych z COVID-19 tworzy samopodtrzymującą się pętlę sprzężenia zwrotnego [172].

Z drugiej strony doniesieniom tym przeczą Queiroz i wsp. odnotowując wyższe stężenia TNF- α w ostrej fazie infekcji u pacjentów młodych i nieobciążonych współchorobowością, a w przypadku long-COVID nie wykazując związku z TNF- α [173]. Według van der Ploeg i wsp. jakość odpowiedzi CD4+ specyficznej dla SARS-CoV-2 zmienia się z komórek wytwarzających interferon gamma (IFN γ) na czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) z IFN γ -IL-21-TNF- α + limfocytami T CD4+ jako dominującą populacją wykrywaną w późniejszych punktach czasowych, a większy odsetek limfocytów T CD4+ IFN γ -IL-21-TNF- α + koreluje z przeciwciałami neutralizującymi SARS-CoV-2 mierzonymi 7 miesięcy po zakażeniu [174]. Szczepienie mRNA po zakażeniu SARS-CoV-2 pobudza komórki T CD4+ wytwarzające IFN γ i TNF- α specyficzne dla białka S [174,175]. Dane te sugerują, że komórki T CD4+ specyficzne dla SARS-CoV-2 wytwarzające TNF- α mogą odgrywać ważną rolę w utrzymaniu przeciwciał po

COVID-19. Stwarza to konieczność przeprowadzenia badań z kanrenoinianem potasu z protokołem ukierunkowanym na zmiany w ekspresji TNF- α i ewentualnych działaniach immunomodulujących w odniesieniu do long-COVID.

Stężenie IL-6 porównane pomiędzy grupą placebo a grupą interwencyjną było wyższe w grupie interwencyjnej w dniu 1. ($46,68 \pm 56,79$ pg/ml vs $64,97 \pm 72,52$ pg/ml, $p = 0,332$). Natomiast w dniu 7. po rozpoczęciu interwencji było niższe w grupie kanrenoinianu potasu ($60,56 \pm 152,47$ pg/ml vs $24,20 \pm 69,38$ pg/ml, $p = 0,317$). Chociaż nie było to istotne statystycznie, odsetek zmian pomiędzy dniem 1. a dniem 7. był wyższy w grupie interwencyjnej ze spadkiem o 37,2% w grupie interwencyjnej w porównaniu do wzrostu o 29,7% w grupie placebo. W wewnątrzgrupowej analizie dla interleukiny 6 [pg/ml] wykazano istotny spadek między dniem 1. a dniem 7. dla kanrenoinianu potasu ($64,97 \pm 72,52$; 41,00 do $24,20 \pm 69,38$; 5,30; $p = 0,006$), czego nie uzyskano w grupie placebo. Może to stanowić potencjalny sygnał lub tendencję dotyczącą korzyści u pacjentów otrzymujących kanrenoinian potasu, ale ta obserwacja wymaga dalszej oceny w większym RCT.

IL-6 jest cytokiną charakteryzującą się właściwościami prozapalnymi i profibrotycznymi. Poprzez aktywację neutrofilii i ułatwianie ich gromadzenia w miejscu urazu prowadzi do uwolnienia zarówno proteaz, jak i wolnych rodników tlenowych, przyczyniając się do ogólnego procesu zapalnego [176,177]. Co więcej, poziom IL-6 pozwala przewidzieć progresję choroby do ciężkiego przebiegu COVID-19 [176,177]. W badaniu REMAP-CAP badającym antagonistów receptora IL-6, tocilizumab i sarilumab, wykazano poprawę stanu klinicznego krytycznie chorych pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19 [178]. Znaczenie biomarkerów w monitorowaniu ewolucji choroby w zwłóknieniu płuc u pacjentów cierpiących na COVID-19 jest bezdyskusyjne.

Dopiero niedawno wykazano, że w przypadku zwłóknienia płuc po przebyciu COVID-19 rozległe bliznowacenie płuc występuje, gdy występują dwa aspekty – nie tylko wzrost poziomu transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β), interleukiny-6 (IL-6) oraz ekspresji metaloproteinaz macierzy 1 i 7 (MMP-1, MMP-7), ale także odkładanie kolagenu w miejscu uszkodzenia płuc [179]. W niniejszym badaniu nie były oceniane stężenia TGF- β , MMP-1 czy MMP-7, ale badano stężenie jednej z wymienionych cytokin, tj. IL-6, wykazując większy spadek w grupie interwencyjnej niż w grupie placebo. Dlatego poza cytokinami ocenianymi w tym badaniu w przyszłych analizach należy ocenić inne czynniki, w tym TGF- β , MMP-1 czy MMP-7.

Wpływ leczenia na ogólną wydolność fizyczną

W niniejszym badaniu nie udało się udowodnić wpływu kanrenoinianu potasu na poprawę wydolności fizycznej w 6MWD. Ponieważ interwencja może mieć tendencję do zmiany 6MWD, można argumentować, że różnica w projekcie badania osiągnięta przez włączenie większej liczby pacjentów, dostosowania badania do poprawy 6MWD lub zmiana dawek leku eksperymentalnego wykazałaby znaczenie kliniczne i statystyczne. W grupie 186 pacjentów z niekrytycznym COVID-19 po 30 do 90 dniach od pojawienia się objawów procent oczekiwanego 6MWD wyniósł średnio 83% [180]. Huang i wsp. wskazują, że po 6 miesiącach od hospitalizacji u ponad 1000 pacjentów wymagających suplementacji tlenu procent oczekiwanego 6MWD wyniósł średnio 87,9%, a u ponad 100 pacjentów wymagających wsparcia HFNOT, NIV lub MV wyniósł 85,2% [181]. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w 6MWD między 6 a 12 miesiącami [182].

Metaanaliza ponad tysiąca pacjentów wskazuje, że po 3 miesiącach od infekcji częstość nieprawidłowego testu czynnościowego płuc wynosiła 44,3%, a upośledzona zdolność dyfuzyjna była najczęściej obserwowanym objawem u 34,8% pacjentów [149]. Restrykcyjne i obturacyjne wzorce zaobserwowano odpowiednio u 16,4% i 7,7% pacjentów [149]. Niniejsze badanie nie wykazało istotniej statystycznie różnicy między grupami w poprawie stanu klinicznego ocenianego za pomocą skali NEWS 2. Na i wsp. wykazali, że śmiertelność wewnątrzszpitalna u chorych na COVID-19 jest wyższa u pacjentów z wyższym wynikiem w ww. skali [183], chociaż badania wskazują, że wartość predykcyjna śmiertelności jest niska [183–185].

Śmiertelność

Pomimo sugerowanego wpływu kanrenoinianu potasu na zwłóknienie płuc, ogólna śmiertelność nie różniła się znacząco między grupami. Niektóre wyjaśnienia tych sprzecznych wyników można przypisać spekulacjom, że zmniejszenie zwłóknienia płuc za pomocą kanrenoinianu potasu może nie przyczynić się do zmniejszenia zgonów w ostrej fazie. Zwłóknienie płuc jest późnym patologicznym efektem infekcji związanym z późną śmiercią. Badanie przeprowadzone przez Thille i wsp. pokazuje, że na 159 sekcji zwłok pacjentów z ARDS zwłóknienie płuc rozwinęło się tylko u 4% pacjentów z chorobą trwającą krócej niż 1 tydzień, 24% z chorobą trwającą od 1 do 3 tygodni i 61% z osoby z chorobą trwającą dłużej niż 3 tygodnie [186]. Ponadto zaobserwowano, że odsetek pacjentów leczonych placebo, u których współwystępowała choroba niedokrwienna serca, związana z gorszym rokowaniem w COVID-19, był istotnie wyższy niż w grupie badanej. Mogło to wpłynąć na ostateczny rozkład zgonów

w grupach. Po przeprowadzeniu badań klinicznych kilka doniesień określiło wymierne korzyści ze stosowania innych sprawdzanych leków, z których część była stosowana jako standardowa opieka w czasie niniejszego badania, co również mogło wpłynąć na brak istotności statystycznej w redukcji śmiertelności. Kilka wyżej wspomnianych leków zostało omówionych poniżej wraz z dowodami dotyczącymi ich stosowania.

Remdesivir *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko SARS-CoV-2 [94]. Sugeruje się podanie remdesiviru pacjentom hospitalizowanym z ciężkim COVID-19, którzy nie są poddawani wentylacji mechanicznej, ponieważ niektóre dane sugerują, że może to skrócić czas powrotu do zdrowia i ryzyko mechanicznej wentylacji. Wytyczne IDSA, NIH i WHO zalecają remdesivir w przypadku ciężkiego COVID-19 [187–189]. W sponsorowanym przez WHO, międzynarodowym badaniu SOLIDARITY pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, istniała niewielka różnica w ogólnej 28-dniowej śmiertelności między 4146 pacjentami losowo przydzielonymi do otwartej próby remdesiviru i 4129 pacjentami przydzielonymi do standardowej opieki, ale nie było to istotne statystycznie [190]. Jednak wśród osób, które nie były wspomagane wentylacją mechaniczną, remdesivir zmniejszał zarówno śmiertelność, jak i progresję do wentylacji mechanicznej. Podobne wyniki odnotowano w późniejszej metaanalizie badań z randomizacją, która obejmowała ponad 6000 pacjentów z COVID-19, którzy wymagali dodatkowego tlenu, ale nie wspomagania wentylacji [191]. W tej populacji remdesivir zmniejszał 28-dniową śmiertelność w porównaniu ze standardową opieką lub placebo.

W kontekście niniejszego badania warto zaznaczyć, że znacznie podwyższone markery stanu zapalnego i podwyższone cytokiny prozapalne są związane z krytycznym i śmiertelnym COVID-19, a zablokowanie szlaku zapalnego może zapobiegać progresji choroby [192]. W związku z tym należy wspomnieć o lekach z potwierdzonym działaniem ukierunkowanych na te szlaki.

Grupy eksperckie i rządowe zalecają deksametazon u ciężko chorych pacjentów z COVID-19, którzy otrzymują dodatkowy tlen lub wspomagają wentylację [187–189,193,194]. Dane z badań z randomizacją potwierdzają rolę glikokortykosteroidów w leczeniu ciężkiego przebiegu COVID-19 [195–197]. W metaanalizie siedmiu badań glikokortykosteroidy zmniejszyły 28-dniową śmiertelność w porównaniu ze standardową terapią lub placebo i nie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich działań niepożądanych [195]. W innym przeglądzie systematycznym i sieciowej metaanalizie badań z randomizacją oceniających interwencje w przypadku COVID-19 glikokortykosteroidy były jedyną interwencją, w przypadku której istniała co najmniej umiarkowana pewność co do zmniejszenia śmiertelności lub ryzyka

wentylacji mechanicznej w porównaniu ze standardową opieką [196]. Większość danych dotyczących skuteczności glikokortykosteroidów w tych metaanalizach pochodzi z badania RECOVERY [198]. Deksametazon zmniejszył bezwzględną 28-dniową śmiertelność u pacjentów poddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO o 12,3 procent, a u pacjentów z nieinwazyjną tlenoterapią (w tym wentylacją nieinwazyjną) o 4,1 procent.

Dowody wskazują również na zmniejszenie śmiertelności przy stosowaniu inhibitorów IL-6, przy czym większość badań oceniała tocilizumab [199–201]. W metaanalizie 27 badań z randomizacją obejmujących ponad 10 000 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była niższa wśród osób otrzymujących tocilizumab w porównaniu z placebo lub standardową opieką [200,201]. Dwa największe badania w tej analizie przeprowadzono u pacjentów z ciężkim i krytycznym przebiegiem COVID-19. W jednym z badań, które obejmowało 4116 pacjentów z COVID-19, dodanie jednej do dwóch dawek tocilizumabu do zwykłej opieki zmniejszyło 28-dniową śmiertelność w porównaniu ze zwykłą opieką [202].

Anakinra, inhibitor interleukiny-1, zdaje się wywierać korzystny wpływ w leczeniu ciężkiego COVID-19 u pacjentów, którzy są narażeni na ryzyko progresji do ciężkiej niewydolności oddechowej i prawdopodobnie mają podwyższony poziom rozpuszczalnego w osoczu receptora aktywatora plazminogenu urokinazy (suPAR). SuPAR, biomarker, który w niektórych badaniach był związany z postępowaniem choroby [203]. Poparcie dla anakinry pochodzi przede wszystkim z randomizowanego badania przeprowadzonego we Włoszech i Grecji, w którym oceniano anakinrę u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, którzy mieli podwyższony poziom suPAR; większość uczestników otrzymywała również deksametazon [204]. Po 28 dniach anakinra zwiększyła prawdopodobieństwo wyzdrowienia klinicznego i zmniejszyła śmiertelność w porównaniu z placebo. Biomarker suPAR nie jest powszechnie dostępny, a zatem trudno jest zidentyfikować populację pacjentów, od której oczekuje się korzyści z anakinry. Jednak niektóre inne badania inhibitorów IL-1 (anakinra [205–207] oraz kanakinumab [207,208]) nie wykazały zmniejszenia przeżycia bez respiratora lub przeżycia całkowitego lub poprawy wyników po 180 dniach.

Dane sugerują, że baricitinib, inhibitor JAK, zmniejsza śmiertelność pacjentów z ciężką postacią choroby, nawet jeśli przyjmują oni już deksametazon [209]. W otwartym, randomizowanym badaniu obejmującym ponad 8000 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, baricytynib zmniejszył 28-dniową śmiertelność w porównaniu ze zwykłym leczeniem [210]. Wyniki te były podobne do uzyskanych we wcześniejszych badaniach baricytynibu [211–215],

choć względna redukcja śmiertelności była w tym badaniu nieco mniejsza. Na przykład w kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 1525 hospitalizowanych dorosłych z COVID-19, którzy nie byli w trakcie inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ale otrzymywali tlen z wysokim przepływem lub wentylację nieinwazyjną oraz mieli co najmniej jeden podwyższony marker stanu zapalnego, dodanie baricytynibu do standardowej opieki zmniejszyło istotnie 28-dniową śmiertelność; redukcja śmiertelności utrzymywała się w ciągu 60 dni [211]. W mniejszym badaniu sugerowano, że baricytynib również zmniejszał śmiertelność w porównaniu z placebo wśród 101 pacjentów w trakcie wentylacji mechanicznej lub ECMO w momencie włączenia do badania [216]. Dane te są zgodne z innymi ustaleniami dotyczącymi potencjalnych korzyści ze stosowania baricytynibu [212–215].

Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane odnotowane w tym badaniu nie były znacząco częstsze po podaniu kanrenoinianu potasu. Mimo że działania niepożądane kanrenoinianu potasu obejmują m. in. hiperkaliemię, hiponatremię i hipowolemię, stężenia jonów we krwi lub ilość incydentów hipotensji nie różniły się znacząco między grupami. W grupie badanej mogła występować tendencja do rozwoju hiperkaliemii, która jest najczęstszym działaniem niepożądanym kanrenoinianu potasu, jednak nie jest ona istotna statystycznie. Badanie BISCUIT nie wykazało częstszego występowania działań niepożądanych po zastosowaniu spironolaktonu i bromheksyny [144]. Częstsze, choć nieistotne statystycznie, występowanie działania niepożądanego jakim była odma opłucnowa, nie zostało powiązane z użyciem kanrenoinianu potasu. Sugeruje się, że mogło to być spowodowane wdrażaniem HFNOT [217].

Ograniczenia pracy

Przeprowadzone przez autora badanie było randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym. Jako ograniczenie pracy należy wskazać jego jednośrodkowy charakter, co mogło generować zaburzenie wyników. Ponadto liczba pacjentów objętych tym badaniem, choć uzasadniona z przyczyn metodologicznych, była stosunkowo niewielka. Potrzebne byłyby dalsze badania z randomizacją na dużą skalę, aby dokładnie ocenić wpływ kanrenoinianu potasu na leczenie pacjentów z COVID-19. Niniejsze badanie prowadzone było na zaawansowanym etapie walki z COVID-19, a rozbudowany standard opieki i zmiany w zakresie stosowanych interwencji, w tym szczepień ochronnych w populacji w czasie trwania badania mógł zaburzać istotność interwencji.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski ogólne

Zastosowanie kanrenoinianu potasu u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19 w stosunku do placebo nie wykazało różnic ani w zakresie pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych z wyjątkiem wewnątrzgrupowych różnic w stężeniach wybranych cytokin.

6.2 Wnioski szczegółowe

- 6.2.1. Czas trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej poprzez intubację dotchawiczą lub tracheotomię w grupie pacjentów z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.2. Czas trwania tlenoterapii biernej w grupie pacjentów z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.3. Czas hospitalizacji w OAiIT oraz łączny czas hospitalizacji pomiędzy grupami pacjentów z COVID-19, u których wdrożono leczenie kanrenoinianem potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo nie różniły się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.4. Dynamika zmian w badaniu USG płuc u pacjentów z COVID-19 u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.5. Skuteczność standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie dynamiki ustępowania zmian w TK klatki piersiowej u pacjentów z COVID-19 nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.6. Skuteczność standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie dynamiki zmian w wybranych parametrach biochemicznych krwi u pacjentów z COVID-19 nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.7. Skuteczność standardowego leczenia wzbogaconego o dedykowany protokół podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo w zakresie redukcji poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-2, IL-6, i TNF- α) u pacjentów z COVID-19 nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. Natomiast w grupie kanrenoinianu potasu

wykazano istotne statystycznie różnice wewnątrzgrupowe w zakresie IL-1 β , IL-6, i TNF- α .

- 6.2.8. Skuteczność leczenia kanrenoinianem potasu w stosunku do placebo u pacjentów z COVID-19 w zakresie poprawy wydolności fizycznej w oparciu o 6-minutowy test chodu w 30. i 90. dniu od włączenia do badania nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.9. Śmiertelności 3-miesięczna u pacjentów z COVID-19, u których zastosowano kanrenoinianu potasu w stosunku do grupy, u której zastosowano placebo nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.
- 6.2.10. Występowanie działań niepożądanych podczas podaży kanrenoinianu potasu w stosunku do placebo u pacjentów z COVID-19 nie było istotnie statystycznie częstsze w żadnej z grup.

6.3. Podsumowanie wniosków

To randomizowane, kontrolowane placebo badanie 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.

7. 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 mózgową”), 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 neutrofilii, indukcję syntazy tlenu 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 OAiIT 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 wspomaganie wentylacji (mechanicznej, tlenoterapii biernej lub HFNOT), długość pobytu w szpitalu, odsetek przyjęć lub długość leczenia na OAiT, 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 różniły 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.

8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT)

Introduction

The COVID-19 pandemic, declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, is a global health crisis that continues to affect people around the world. The infection can cause a wide range of symptoms, from mild to severe, but primarily causes respiratory symptoms, including fever, cough, shortness of breath, or difficulty breathing. COVID-19 can lead to pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 15-30% of patients, which is characterized by the rapid onset of widespread inflammation in the lungs, leading to increased permeability of the alveolar-capillary membrane causing fluid leakage into the alveoli, which hinders the exchange of oxygen and carbon dioxide. The consequence of this is severe respiratory failure.

As a result of SARS-CoV-2 infection, a number of symptoms may develop that persist after the acute phase of infection, and their frequency ranges from 10% to 35%. These include shortness of breath, fatigue, difficulty concentrating (brain fog), joint pain and long-term loss of taste or smell. Other symptoms include headache, heart palpitations, chest pain and trouble sleeping. Unfortunately, in some patients, mainly in the course of ARDS, COVID-19 infection may be complicated by pulmonary fibrosis (PF).

Pulmonary fibrosis is characterized by the inability of the lungs to rebuild damaged alveolar epithelium, survival of fibroblasts, and excessive deposition of collagen and other extracellular matrix components. This is accompanied by the destruction and change of the proper architecture of the lungs, leading to disruption of their functioning and the body's efficiency, and consequently, deterioration of the quality of life. Data from patients after COVID-19 indicate the occurrence of changes characteristic for PF in 10-15% of recovered patients.

The results of molecular and animal studies suggest that treatment with spironolactone reduces neutrophil infiltration, nitric oxide synthase induction, oxidative stress, and histopathological damage to lung tissue. This supports the use of potassium canrenoate (intravenous form of spironolactone) in the prevention of pulmonary fibrosis after COVID-19.

Study objectives

The research hypothesis assumed that the use of potassium canrenoate in patients with COVID-19 would reduce the incidence of pulmonary fibrosis in the course of COVID-19, shorten

the duration of treatment in the ICU and reduce mortality in the course of infection. The primary objective of the study was to assess the efficacy and safety of potassium canrenoate in treating COVID-19-related pulmonary fibrosis.

Methods

From January to August 2021, a prospective double-blind randomized clinical trial (RCT) was conducted and registered on ClinicalTrials.gov under the name 'Mineralocorticoid Receptor Antagonist and Pulmonary Fibrosis in COVID-19 (SpiroCOVID19)' (Identification Number: NCT04912011). The study, approved by the Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin (Approval No. KB-0012/100/2020), adhered to applicable legal standards and was also registered in the Central Registry of Clinical Trials of the URPL in Poland.

Fifty-five patients, aged 18 to 90 years, hospitalized due to COVID-19 with SpO₂ <94%, at least one risk factor for increased mortality in the course of COVID-19, and consent to participate, were included in the study.

Patients were randomly assigned to one of the two groups. The study group received an intravenous infusion of 200 mg of potassium canrenoate dissolved in 100 ml of 0.9% NaCl twice a day for 7 days. The control group consisted of patients receiving an intravenous infusion of 100 ml of 0.9% NaCl twice a day for 7 days. Demographic data, comorbidities and chronic pharmacological treatment were collected, and patients' vital functions and possible side effects were monitored during the intervention.

Consistent with primary and secondary endpoints, the study also gathered patient hospitalization data up to 90 days after the start of the intervention. This data encompassed the duration of hospitalization, the number of days of passive oxygen therapy, the duration of high-flow nasal oxygen therapy, the duration of mechanical ventilation, admission to the Intensive Care Unit, the time of treatment in ICU conditions, and occurrences of death during the study.

The parameters assessed on the 1st and 7th day of the intervention included blood count, CRP and procalcitonin levels, LDH, AST and ALT activity, sodium, potassium, and chloride levels, D-dimer, and ferritin levels in the blood. The research procedure also involved freezing blood collected on the 1st and 7th days of the intervention for subsequent immunophenotypic analysis. The following parameters were examined during the analysis: the percentage of CD4⁺ T cells, CD3⁺ T cells, IL-1 β on lymphocytes, the total number of IL-1 β , IL-2 on lymphocytes, the total number of IL-2, and TNF- α on lymphocytes compared to the total TNF- α .

Pulmonary fibrosis was assessed on chest CT using the Total Fibrosis Score. To assess the dynamics of resolution of changes in lung ultrasound, a protocol developed for the purposes

of this study was used, utilizing a 4-point scale to gauge the intensity of changes. Physical capacity was evaluated using a six-minute walk test (6MWT).

Results

Out of the 55 initially randomized patients, 49 were included in the final analysis, with 24 in the intervention group and 25 in the control group. Notably, the placebo group exhibited a significantly higher incidence of ischemic heart disease, along with a significantly elevated Clinical Frailty Scale (CFS) score. The burden of other comorbidities and chronic treatments did not differ significantly between groups, except for a higher prevalence of oral antidiabetic drug use in the study group.

The administration of potassium canrenoate showed no significant effect on the durations of ventilation support (mechanical, passive oxygen therapy, or HFNOT), the length of hospital stay, admission rates, or the duration of ICU treatment. Additionally, the differences observed in lung ultrasound and CT results at all time points were not statistically significant.

No significant differences were observed between the groups in the initial laboratory tests conducted on the 1st and 7th day, including white blood cell count, C-reactive protein, procalcitonin, and blood ion concentration. While results from blood cytometric analyses did not show statistically significant differences between groups, intra-group comparisons revealed significant variations in inflammatory parameters between day 1 and day 7. These differences included the percentage of CD3⁺ cells, the expression of IL-2 and TNF- α overall and on lymphocytes, and the concentration of IL-6.

The NEWS test results in both groups did not differ significantly at any time point, and the differences observed during the 6MWT were not significant either on the 30th or 90th day after randomization. In-hospital and 90-day mortality among patients not lost to follow-up were also not significantly different, nor were the rates of adverse events between the groups.

Conclusions

This author-conducted, randomized, placebo-controlled clinical trial demonstrated that the administration of potassium canrenoate to patients with COVID-19 pneumonia was not associated with a shorter duration of mechanical ventilation, passive oxygen therapy, or hospitalization, nor did it result in fewer fibrotic changes on CT imaging or a lower expression of the tested inflammatory markers. Overall mortality did not significantly differ between the groups. Adverse events reported in this study were not significantly exacerbated by the administration of potassium canrenoate, supporting the therapy's safety. Any potential benefits of

potassium canrenoate as an antifibrotic drug in COVID-19 patients warrant further investigation. Currently, the routine use of potassium canrenoate in treating the consequences of COVID-19 is not recommended.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Liu, K.; Fang, Y.-Y.; Deng, Y.; Liu, W.; Wang, M.-F.; Ma, J.-P.; Xiao, W.; Wang, Y.-N.; Zhong, M.-H.; Li, C.-H.; et al. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl)*. **2020**, *133*, 1025–1031, doi:10.1097/CM9.0000000000000744.
2. Lian, J.; Jin, X.; Hao, S.; Jia, H.; Cai, H.; Zhang, X.; Hu, J.; Zheng, L.; Wang, X.; Zhang, S.; et al. Epidemiological, Clinical, and Virological Characteristics of 465 Hospitalized Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang Province in China. *Influenza Other Respi. Viruses* **2020**, doi:10.1111/irv.12758.
3. World Health Organization WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available Online: <https://covid19.who.int> (Accessed on 6 January 2022).
4. Yesudhas, D.; Srivastava, A.; Gromiha, M.M. COVID-19 Outbreak: History, Mechanism, Transmission, Structural Studies and Therapeutics. *Infection* **2021**, *49*, 199–213, doi:10.1007/s15010-020-01516-2.
5. Sharma, A.; Ahmad Farouk, I.; Lal, S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* **2021**, *13*, doi:10.3390/v13020202.
6. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
7. Ciotti, M.; Ciccozzi, M.; Pieri, M.; Bernardini, S. The COVID-19 Pandemic: Viral Variants and Vaccine Efficacy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2022**, *59*, 66–75, doi:10.1080/10408363.2021.1979462.
8. Regev-Yochay, G.; Gonen, T.; Gilboa, M.; Mandelboim, M.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Meltzer, L.; Asraf, K.; Cohen, C.; Fluss, R.; et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *386*, 1377–1380.
9. Feikin, D.R.; Higdon, M.M.; Abu-Raddad, L.J.; Andrews, N.; Araos, R.; Goldberg, Y.; Groome, M.J.; Huppert, A.; O'Brien, K.L.; Smith, P.G.; et al. Duration of Effectiveness of Vaccines against SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease: Results of a Systematic Review and Meta-Regression. *Lancet (London, England)* **2022**, *399*, 924–944, doi:10.1016/S0140-6736(22)00152-0.
10. Long, B.; Carius, B.M.; Chavez, S.; Liang, S.Y.; Brady, W.J.; Koyfman, A.; Gottlieb, M. Clinical Update on COVID-19 for the Emergency Clinician: Presentation and Evaluation. *Am. J. Emerg. Med.* **2022**, *54*, 46–57, doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028.
11. Ochani, R.; Asad, A.; Yasmin, F.; Shaikh, S.; Khalid, H.; Batra, S.; Sohail, M.R.; Mahmood, S.F.; Ochani, R.; Hussham Arshad, M.; et al. COVID-19 Pandemic: From Origins to Outcomes. A Comprehensive Review of Viral Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnostic Evaluation, and Management. *Le Infez. Med.* **2021**, *29*, 20–36.
12. Freedberg, D.E.; Chang, L. Gastrointestinal Symptoms in COVID-19: The Long and the Short of It. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2022**, *38*, 555–561, doi:10.1097/MOG.0000000000000876.
13. Attaway, A.H.; Scheraga, R.G.; Bhimraj, A.; Biehl, M.; Hatipoğlu, U. Severe Covid-19 Pneumonia: Pathogenesis and Clinical Management. *BMJ* **2021**, *372*, n436, doi:10.1136/bmj.n436.
14. Meyer, N.J.; Gattinoni, L.; Calfee, C.S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet (London, England)* **2021**, *398*, 622–637, doi:10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
15. Bos, L.D.J.; Ware, L.B. Acute Respiratory Distress Syndrome: Causes, Pathophysiology,

- and Phenotypes. *Lancet (London, England)* **2022**, *400*, 1145–1156, doi:10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
16. Banavasi, H.; Nguyen, P.; Osman, H.; Soubani, A.O. Management of ARDS - What Works and What Does Not. *Am. J. Med. Sci.* **2021**, *362*, 13–23, doi:10.1016/j.amjms.2020.12.019.
 17. Zambon, M.; Vincent, J.-L. Mortality Rates for Patients with Acute Lung Injury/ARDS Have Decreased over Time. *Chest* **2008**, *133*, 1120–1127, doi:10.1378/chest.07-2134.
 18. Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.T.; Ferguson, N.D.; Caldwell, E.; Fan, E.; Camporota, L.; Slutsky, A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* **2012**, *307*, 2526–2533, doi:10.1001/jama.2012.5669.
 19. Grasselli, G.; Calfee, C.S.; Camporota, L.; Poole, D.; Amato, M.B.P.; Antonelli, M.; Arabi, Y.M.; Baroncelli, F.; Beitler, J.R.; Bellani, G.; et al. ESICM Guidelines on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Phenotyping and Respiratory Support Strategies. *Intensive Care Med.* **2023**, *49*, 727–759, doi:10.1007/s00134-023-07050-7.
 20. Matthay, M.A.; Thompson, B.T.; Ware, L.B. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome: Should Patients Receiving High-Flow Nasal Oxygen Be Included? *Lancet. Respir. Med.* **2021**, *9*, 933–936, doi:10.1016/S2213-2600(21)00105-3.
 21. Ranieri, V.M.; Tonetti, T.; Navalesi, P.; Nava, S.; Antonelli, M.; Pesenti, A.; Grasselli, G.; Grieco, D.L.; Menga, L.S.; Pisani, L.; et al. High-Flow Nasal Oxygen for Severe Hypoxemia: Oxygenation Response and Outcome in Patients with COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2022**, *205*, 431–439, doi:10.1164/rccm.202109-2163OC.
 22. Rice, T.W.; Wheeler, A.P.; Bernard, G.R.; Hayden, D.L.; Schoenfeld, D.A.; Ware, L.B. Comparison of the SpO₂/FIO₂ Ratio and the PaO₂/FIO₂ Ratio in Patients with Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* **2007**, *132*, 410–417, doi:10.1378/chest.07-0617.
 23. Brown, S.M.; Grissom, C.K.; Moss, M.; Rice, T.W.; Schoenfeld, D.; Hou, P.C.; Thompson, B.T.; Brower, R.G. Nonlinear Imputation of Pao₂/Fio₂ From Spo₂/Fio₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest* **2016**, *150*, 307–313, doi:10.1016/j.chest.2016.01.003.
 24. Moss, M.; Ulysse, C.A.; Angus, D.C. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. Reply. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 787–788.
 25. Wick, K.D.; Matthay, M.A.; Ware, L.B. Pulse Oximetry for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet. Respir. Med.* **2022**, *10*, 1086–1098, doi:10.1016/S2213-2600(22)00058-3.
 26. Meade, M.O.; Cook, R.J.; Guyatt, G.H.; Groll, R.; Kachura, J.R.; Bedard, M.; Cook, D.J.; Slutsky, A.S.; Stewart, T.E. Interobserver Variation in Interpreting Chest Radiographs for the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *161*, 85–90, doi:10.1164/ajrccm.161.1.9809003.
 27. Rubenfeld, G.D.; Caldwell, E.; Granton, J.; Hudson, L.D.; Matthay, M.A. Interobserver Variability in Applying a Radiographic Definition for ARDS. *Chest* **1999**, *116*, 1347–1353, doi:10.1378/chest.116.5.1347.
 28. Khemani, R.G.; Smith, L.S.; Zimmerman, J.J.; Erickson, S. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, and Epidemiology: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr. Crit. Care Med. a J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* **2015**, *16*, S23-40, doi:10.1097/PCC.0000000000000432.
 29. van Kessel, S.A.M.; Olde Hartman, T.C.; Lucassen, P.L.B.J.; van Jaarsveld, C.H.M. Post-Acute and Long-COVID-19 Symptoms in Patients with Mild Diseases: A Systematic Review. *Fam. Pract.* **2022**, *39*, 159–167, doi:10.1093/fampra/cmab076.
 30. Yong, S.J. Long COVID or Post-COVID-19 Syndrome: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Infect. Dis. (London, England)* **2021**, *53*, 737–754,

- doi:10.1080/23744235.2021.1924397.
31. Castanares-Zapatero, D.; Chalon, P.; Kohn, L.; Dauvrin, M.; Detollenaere, J.; Maertens de Noordhout, C.; Primus-de Jong, C.; Cleemput, I.; Van den Heede, K. Pathophysiology and Mechanism of Long COVID: A Comprehensive Review. *Ann. Med.* **2022**, *54*, 1473–1487, doi:10.1080/07853890.2022.2076901.
 32. Cabrera Martimbianco, A.L.; Pacheco, R.L.; Bagattini, Â.M.; Riera, R. Frequency, Signs and Symptoms, and Criteria Adopted for Long COVID-19: A Systematic Review. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, e14357, doi:10.1111/ijcp.14357.
 33. Sykes, D.L.; Holdsworth, L.; Jawad, N.; Gunasekera, P.; Morice, A.H.; Crooks, M.G. Post-COVID-19 Symptom Burden: What Is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung* **2021**, *199*, 113–119, doi:10.1007/s00408-021-00423-z.
 34. Burnham, E.L.; Janssen, W.J.; Riches, D.W.H.; Moss, M.; Downey, G.P. The Fibroproliferative Response in Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Clinical Significance. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 276–285, doi:10.1183/09031936.00196412.
 35. Dos Santos, C.C. Advances in Mechanisms of Repair and Remodelling in Acute Lung Injury. *Intensive Care Med.* **2008**, *34*, 619–630, doi:10.1007/s00134-007-0963-x.
 36. Zapol, W.M.; Trelstad, R.L.; Coffey, J.W.; Tsai, I.; Salvador, R.A. Pulmonary Fibrosis in Severe Acute Respiratory Failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1979**, *119*, 547–554, doi:10.1164/arrd.1979.119.4.547.
 37. Sime, P.J.; O'Reilly, K.M.A. Fibrosis of the Lung and Other Tissues: New Concepts in Pathogenesis and Treatment. *Clin. Immunol.* **2001**, *99*, 308–319, doi:10.1006/clim.2001.5008.
 38. Naik, P.K.; Moore, B.B. Viral Infection and Aging as Cofactors for the Development of Pulmonary Fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* **2010**.
 39. Lechowicz, K.; Drożdżal, S.; Machaj, F.; Rosik, J.; Szostak, B.; Zegan-Barańska, M.; Biernawska, J.; Dabrowski, W.; Rotter, I.; Kotfis, K. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1–20, doi:10.3390/jcm9061917.
 40. Directors, A.B. of; Committie, E.E. American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis : Diagnosis and Treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *161*, doi:10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
 41. Lynch, D.A.; Sverzellati, N.; Travis, W.D.; Brown, K.K.; Colby, T. V.; Galvin, J.R.; Goldin, J.G.; Hansell, D.M.; Inoue, Y.; Johkoh, T.; et al. Diagnostic Criteria for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* **2018**, *6*.
 42. Wynn, T.A. Integrating Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *J. Exp. Med.* **2011**, *208*, 1339–1350, doi:10.1084/jem.20110551.
 43. Xu, X.; Zhang, J.; Dai, H. IL-25/IL-33/TSLP Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Do Alveolar Epithelial Cells and (Myo)Fibroblasts Matter? *Exp. Biol. Med.* **2020**, *245*, 897–901, doi:10.1177/1535370220915428.
 44. Crosby, L.M.; Waters, C.M. Epithelial Repair Mechanisms in the Lung. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **2010**, *298*, L715–L731, doi:10.1152/ajplung.00361.2009.
 45. Yu, M.; Liu, Y.; Xu, D.; Zhang, R.; Lan, L.; Xu, H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section Ct and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J. Radiol.* **2020**, doi:10.3348/kjr.2020.0215.
 46. Caminati, A.; Bianchi, A.; Cassandro, R.; Rosa Mirenda, M.; Harari, S. Walking Distance on 6-MWT Is a Prognostic Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir. Med.* **2009**, *103*, doi:10.1016/j.rmed.2008.07.022.

47. Strumiliene, E.; Zeleckiene, I.; Bliudzius, R.; Samuilis, A.; Zvirblis, T.; Zablockiene, B.; Strumila, A.; Gruslys, V.; Malinauskiene, L.; Kasiulevicius, V.; et al. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function, Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. *Medicina (B. Aires)*. **2021**, *57*, 568, doi:10.3390/medicina57060568.
48. Madrid-Mejía, W.; Gochicoa-Rangel, L.; Pérez Padilla, J.R.; Salles-Rojas, A.; González-Molina, A.; Salas-Escamilla, I.; Durán-Cuellar, A.; Silva-Cerón, M.; Guzmán-Valderrábano, C.; Lozano-Martínez, L. Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, doi:10.1016/j.arbres.2021.04.027.
49. Calabrese, F.; Pezzuto, F.; Fortarezza, F.; Hofman, P.; Kern, I.; Panizo, A.; von der Thüsen, J.; Timofeev, S.; Gorkiewicz, G.; Lunardi, F. Pulmonary Pathology and COVID-19: Lessons from Autopsy. The Experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020.
50. Tian, S.; Xiong, Y.; Liu, H.; Niu, L.; Guo, J.; Liao, M.; Xiao, S.Y. Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Postmortem Core Biopsies. *Mod. Pathol.* **2020**, *33*, doi:10.1038/s41379-020-0536-x.
51. Hui, D.S.; Wong, K.T.; Ko, F.W.; Tam, L.S.; Chan, D.P.; Woo, J.; Sung, J.J.Y. The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Chest* **2005**, *128*, 2247–2261, doi:10.1378/chest.128.4.2247.
52. Ngai, J.C.; Ko, F.W.; Ng, S.S.; To, K.-W.; Tong, M.; Hui, D.S. The Long-Term Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity and Health Status. *Respirology* **2010**, *15*, 543–550, doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
53. WHO TEAM. Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003; WHO: Geneva, Switzerland, 2015.
54. Zhang, P.; Li, J.; Liu, H.; Han, N.; Ju, J.; Kou, Y.; Chen, L.; Jiang, M.; Pan, F.; Zheng, Y.; et al. Long-Term Bone and Lung Consequences Associated with Hospital-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome: A 15-Year Follow-up from a Prospective Cohort Study. *Bone Res.* **2020**, *8*, 8, doi:10.1038/s41413-020-0084-5.
55. Cheung, O.Y.; Chan, J.W.M.; Ng, C.K.; Koo, C.K. The Spectrum of Pathological Changes in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Histopathology* **2004**, *45*, 119–124, doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01926.x.
56. Wu, X.; Liu, X.; Zhou, Y.; Yu, H.; Li, R.; Zhan, Q.; Ni, F.; Fang, S.; Lu, Y.; Ding, X.; et al. 3-Month, 6-Month, 9-Month, and 12-Month Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalisation: A Prospective Study. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 747–754, doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
57. Vijayakumar, B.; Tonkin, J.; Devaraj, A.; Philip, K.E.J.; Orton, C.M.; Desai, S.R.; Shah, P.L. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology* **2021**, doi:10.1148/radiol.2021211746.
58. Wang, F.; Kream, R.M.; Stefano, G.B. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, doi:10.12659/MSM.928996.
59. Sun, P.; Qie, S.; Liu, Z.; Ren, J.; Li, K.; Xi, J. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-analysis. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 612–617, doi:10.1002/jmv.25735.
60. Gralinski, L.E.; Bankhead, A.; Jeng, S.; Menachery, V.D.; Proll, S.; Belisle, S.E.; Matzke, M.; Webb-Robertson, B.J.M.; Luna, M.L.; Shukla, A.K.; et al. Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Induced Acute Lung Injury. *MBio* **2013**, doi:10.1128/mBio.00271-13.
61. Spagnolo, P.; Balestro, E.; Aliberti, S.; Cocconcelli, E.; Biondini, D.; Casa, G. Della;

- Sverzellati, N.; Maher, T.M. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? *Lancet. Respir. Med.* **2020**, *8*, 750–752, doi:10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
62. Marshall, R.; Bellingan, G.; Laurent, G. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Fibrosis in the Fast Lane. *Thorax* **1998**, *53*, 815–817.
63. Cabrera-Benitez, N.E.; Laffey, J.G.; Parotto, M.; Spieth, P.M.; Villar, J.; Zhang, H.; Slutsky, A.S. Mechanical Ventilation-Associated Lung Fibrosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Significant Contributor to Poor Outcome. *Anesthesiology* **2014**, *121*, 189–198, doi:10.1097/ALN.0000000000000264.
64. Wei, J.; Yang, H.; Lei, P.; Fan, B.; Qiu, Y.; Zeng, B.; Yu, P.; Lv, J.; Jian, Y.; Wan, C. Analysis of Thin-Section CT in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) after Hospital Discharge. *J. Xray. Sci. Technol.* **2020**, doi:10.3233/XST-200685.
65. Huang, W.; Wu, Q.; Chen, Z.; Xiong, Z.; Wang, K.; Tian, J.; Zhang, S. The Potential Indicators for Pulmonary Fibrosis in Survivors of Severe COVID-19. *J. Infect.* **2021**.
66. Combet, M.; Pavot, A.; Savale, L.; Humbert, M.; Monnet, X. Rapid Onset Honeycombing Fibrosis in Spontaneously Breathing Patient with COVID-19. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*, 2001808, doi:10.1183/13993003.01808-2020.
67. Ahmad Alhiyari, M.; Ata, F.; Islam Alghizzawi, M.; Bint I Bilal, A.; Salih Abdulhadi, A.; Yousaf, Z. Post COVID-19 Fibrosis, an Emerging Complication of SARS-CoV-2 Infection. *IDCases* **2021**, *23*, e01041, doi:10.1016/j.idcr.2020.e01041.
68. Xu, X.; Chen, P.; Wang, J.; Feng, J.; Zhou, H.; Li, X.; Zhong, W.; Hao, P. Evolution of the Novel Coronavirus from the Ongoing Wuhan Outbreak and Modeling of Its Spike Protein for Risk of Human Transmission. *Sci. China Life Sci.* **2020**, *63*, 457–460, doi:10.1007/s11427-020-1637-5.
69. Li, W.; Moore, M.J.; Vasllieva, N.; Sui, J.; Wong, S.K.; Berne, M.A.; Somasundaran, M.; Sullivan, J.L.; Luzuriaga, K.; Greeneugh, T.C.; et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus. *Nature* **2003**, doi:10.1038/nature02145.
70. Ksiazek, T.G.; Erdman, D.; Goldsmith, C.S.; Zaki, S.R.; Peret, T.; Emery, S.; Tong, S.; Urbani, C.; Comer, J.A.; Lim, W.; et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2003**, doi:10.1056/nejmoa030781.
71. Pan, Y.; Guan, H.; Zhou, S.; Wang, Y.; Li, Q.; Zhu, T.; Hu, Q.; Xia, L. Initial CT Findings and Temporal Changes in Patients with the Novel Coronavirus Pneumonia (2019-NCoV): A Study of 63 Patients in Wuhan, China. *Eur. Radiol.* **2020**, doi:10.1007/s00330-020-06731-x.
72. Zhang, H.; Penninger, J.M.; Li, Y.; Zhong, N.; Slutsky, A.S. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 586–590, doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
73. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
74. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Krüger, N.; Müller, M.; Drosten, C.; Pöhlmann, S. The Novel Coronavirus 2019 (2019-NCoV) Uses the SARS-Coronavirus Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 for Entry into Target Cells. *bioRxiv* **2020**, doi:10.1101/2020.01.31.929042.
75. Sungnak, W.; Huang, N.; Bécavin, C.; Berg, M.; HCA Lung Biological Network SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv* **2020**, doi:10.1038/s41591-020-0868-6.
76. Razzaque, M.S.; Taguchi, T. Pulmonary Fibrosis: Cellular and Molecular Events. *Pathol.*

- Int.* 2003, 53, 133–145.
77. Zuo, W.; Zhao, X.; Chen, Y.-G. SARS Coronavirus and Lung Fibrosis. In *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp. 247–258 ISBN 9783642036828.
 78. Otoupalova, E.; Smith, S.; Cheng, G.; Thannickal, V.J. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Compr. Physiol.* **2020**, doi:10.1002/cphy.c190017.
 79. Gonzalez-Gonzalez, F.J.; Chandel, N.S.; Jain, M.; Budinger, G.R.S. Reactive Oxygen Species as Signaling Molecules in the Development of Lung Fibrosis. *Transl. Res.* **2017**, 190, 61–68, doi:10.1016/j.trsl.2017.09.005.
 80. Grimminger, F.; Günther, A.; Vancheri, C. The Role of Tyrosine Kinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015.
 81. Nile, S.H.; Nile, A.; Qiu, J.; Li, L.; Jia, X.; Kai, G. COVID-19: Pathogenesis, Cytokine Storm and Therapeutic Potential of Interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020.
 82. Yuki, K.; Fujiogi, M.; Koutsogiannaki, S. COVID-19 Pathophysiology: A Review. *Clin. Immunol.* **2020**, 215, 108427, doi:10.1016/j.clim.2020.108427.
 83. Xiong, Y.; Liu, Y.; Cao, L.; Wang, D.; Guo, M.; Jiang, A.; Guo, D.; Hu, W.; Yang, J.; Tang, Z.; et al. Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, doi:10.1080/22221751.2020.1747363.
 84. Zemans, R.L.; Colgan, S.P.; Downey, G.P. Transepithelial Migration of Neutrophils. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2009**, 40, 519–535, doi:10.1165/rcmb.2008-0348TR.
 85. George, P.M.; Wells, A.U.; Jenkins, R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: The Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Respir. Med.* **2020**, 8, 807–815, doi:10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
 86. Pittet, J.F.; Griffiths, M.J.D.; Geiser, T.; Kaminski, N.; Dalton, S.L.; Huang, X.; Brown, L.A.S.; Gotwals, P.J.; Kotliansky, V.E.; Matthay, M.A.; et al. TGF- β Is a Critical Mediator of Acute Lung Injury. *J. Clin. Invest.* **2001**, doi:10.1172/JCI11963.
 87. Hamada, N.; Kuwano, K.; Yamada, M.; Hagimoto, N.; Hiasa, K.; Egashira, K.; Nakashima, N.; Maeyama, T.; Yoshimi, M.; Nakanishi, Y. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Gene Therapy Attenuates Lung Injury and Fibrosis in Mice. *J. Immunol.* **2005**, doi:10.4049/jimmunol.175.2.1224.
 88. Meduri, G.U.; Headley, S.; Kohler, G.; Stentz, F.; Tolley, E.; Umberger, R.; Leeper, K. Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in ARDS: Plasma IL-1 β and IL-6 Levels Are Consistent and Efficient Predictors of Outcome over Time. *Chest* **1995**, doi:10.1378/chest.107.4.1062.
 89. Barut, F.; Ozacmak, V.H.; Turan, I.; Sayan-Ozacmak, H.; Aktunc, E. Reduction of Acute Lung Injury by Administration of Spironolactone After Intestinal Ischemia and Reperfusion in Rats. *Clin. Investig. Med.* **2016**, 39, 15, doi:10.25011/cim.v39i1.26326.
 90. Zannad, F.; Alla, F.; Dousset, B.; Perez, A.; Pitt, B. Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* **2000**, 102, 2700–2706, doi:10.1161/01.CIR.102.22.2700.
 91. Yavas, G.; Yavas, C.; Celik, E.; Sen, E.; Ata, O.; Afsar, R.E. The Impact of Spironolactone on the Lung Injury Induced By Concomitant Trastuzumab and Thoracic Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Res.* **2019**, 17, 87–95, doi:10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87.
 92. Wilcox, C.S.; Pitt, B. Is Spironolactone the Preferred Renin–Angiotensin–Aldosterone Inhibitor for Protection Against COVID-19? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2021**, 77, 323–331, doi:10.1097/FJC.0000000000000960.
 93. Jover, E.; Matilla, L.; Garaikoetxea, M.; Fernández-Celis, A.; Muntendam, P.; Jaisser, F.; Rossignol, P.; López-Andrés, N. Beneficial Effects of Mineralocorticoid Receptor

- Pathway Blockade against Endothelial Inflammation Induced by Sars-COV-2 Spike Protein. *Biomedicines* **2021**, *9*, 639, doi:10.3390/biomedicines9060639.
94. Zaafan, M.A.; Haridy, A.R.; Abdelhamid, A.M. Amitriptyline Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis: Modulation of the Expression of NF- κ B, INOS, and Nrf2. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2019**, *392*, 279–286, doi:10.1007/s00210-018-1586-1.
 95. Loas, G.; Le Corre, P. Update on Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMs) in SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 691, doi:10.3390/ph14070691.
 96. Carpinteiro, A.; Edwards, M.J.; Hoffmann, M.; Kochs, G.; Gripp, B.; Weigang, S.; Adams, C.; Carpinteiro, E.; Gulbins, A.; Keitsch, S.; et al. Pharmacological Inhibition of Acid Sphingomyelinase Prevents Uptake of SARS-CoV-2 by Epithelial Cells. *Cell Reports Med.* **2020**, *1*, 100142, doi:10.1016/j.xcrm.2020.100142.
 97. Adams, C.; Icheva, V.; Deppisch, C.; Lauer, J.; Herrmann, G.; Graepler-Mainka, U.; Heyder, S.; Gulbins, E.; Riethmueller, J. Long-Term Pulmonal Therapy of Cystic Fibrosis-Patients with Amitriptyline. *Cell. Physiol. Biochem.* **2016**, *39*, 565–572, doi:10.1159/000445648.
 98. Lieber, G.B.; Fernandez, X.; Mingo, G.G.; Jia, Y.; Caniga, M.; Gil, M.A.; Keshwani, S.; Woodhouse, J.D.; Cicmil, M.; Moy, L.Y.; et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists Attenuate Pulmonary Inflammation and Bleomycin-Evoked Fibrosis in Rodent Models. *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *718*, 290–298, doi:10.1016/j.ejphar.2013.08.019.
 99. Atalay, C.; Dogan, N.; Aykan, S.; Gundogdu, C.; Keles, M.S. The Efficacy of Spironolactone in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome-Induced Rats. *Singapore Med. J.* **2010**, *51*, 501–5.
 100. Ji, W.-J.; Ma, Y.-Q.; Zhou, X.; Zhang, Y.-D.; Lu, R.-Y.; Guo, Z.-Z.; Sun, H.-Y.; Hu, D.-C.; Yang, G.-H.; Li, Y.-M.; et al. Spironolactone Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Injury Partially via Modulating Mononuclear Phagocyte Phenotype Switching in Circulating and Alveolar Compartments. *PLoS One* **2013**, *8*, e81090, doi:10.1371/journal.pone.0081090.
 101. Maleszka, P.; Kruszewski, J. [Comparative Evaluation of Inhaling a Single Dose of Furosemide or Spironolactone on Bronchial Hyperreactivity of Patients with Atopic Bronchial Asthma]. *Pol. Tyg. Lek.* **1994**, *49*, 415–8.
 102. Khalifa, S.A.M.; Yosri, N.; El-Mallah, M.F.; Ghonaim, R.; Guo, Z.; Musharraf, S.G.; Du, M.; Khatib, A.; Xiao, J.; Saeed, A.; et al. Screening for Natural and Derived Bio-Active Compounds in Preclinical and Clinical Studies: One of the Frontlines of Fighting the Coronaviruses Pandemic. *Phytomedicine* **2021**, *85*, 153311, doi:10.1016/j.phymed.2020.153311.
 103. Manivel, V.; Lesnewski, A.; Shamim, S.; Carbonatto, G.; Govindan, T. CLUE: COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department. *EMA - Emerg. Med. Australas.* **2020**, *32*, 694–696, doi:10.1111/1742-6723.13546.
 104. American Heart Association Statement - Statins May Reduce Death from, Severity of COVID-19 among Those with Heart Disease or High Blood Pressure. <https://newsroom.heart.org/news/statins-may-reduce-death-from-severity-of-covid-19-among-those-with-heart-dis>.
 105. INSPIRATION-S Investigators. Atorvastatin versus Placebo in Patients with Covid-19 in Intensive Care: Randomized Controlled Trial. *BMJ* **2022**, *376*, e068407, doi:10.1136/bmj-2021-068407.
 106. Daniels, L.B.; Sitapati, A.M.; Zhang, J.; Zou, J.; Bui, Q.M.; Ren, J.; Longhurst, C.A.; Criqui, M.H.; Messer, K. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am. J. Cardiol.* **2020**, *136*,

- doi:10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
107. Zhang, X.J.; Qin, J.J.; Cheng, X.; Shen, L.; Zhao, Y.C.; Yuan, Y.; Lei, F.; Chen, M.M.; Yang, H.; Bai, L.; et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* **2020**, *32*, doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015.
 108. Rosenthal, N.; Cao, Z.; Gundrum, J.; Sianis, J.; Safo, S. Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients with COVID-19. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058.
 109. Pal, R.; Banerjee, M.; Yadav, U.; Bhattacharjee, S. Statin Use and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Postgrad. Med. J.* **2022**, *98*.
 110. Bergqvist, R.; Ahlqvist, V.H.; Lundberg, M.; Hergens, M.P.; Sundström, J.; Bell, M.; Magnusson, C. HMG-CoA Reductase Inhibitors and COVID-19 Mortality in Stockholm, Sweden: A Registry-Based Cohort Study. *PLoS Med.* **2021**, *18*, doi:10.1371/journal.pmed.1003820.
 111. RECOVERY Collaborative Group Aspirin in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *Lancet (London, England)* **2022**, *399*, 143–151, doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0.
 112. Bradbury, C.A.; Lawler, P.R.; Stanworth, S.J.; McVerry, B.J.; McQuilten, Z.; Higgins, A.M.; Mouncey, P.R.; Al-Beidh, F.; Rowan, K.M.; Berry, L.R.; et al. Effect of Antiplatelet Therapy on Survival and Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2022**, *327*, 1247–1259, doi:10.1001/jama.2022.2910.
 113. Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients Taking ACE-i and ARBs Who Contract COVID-19 Should Continue Treatment, Unless Otherwise Advised by Their Physician. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.122.040001>.
 114. European Society of Hypertension.COVID-19 AND RAS BLOCKERS: A PHARMACOLOGY PERSPECTIVE <https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-RAS-Blockers.pdf>.
 115. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/Position-Statement-of-the-Esc-Council-on-Hypertension-on-Ace-Inhibitors-and-Ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/Position-Statement-of-the-Esc-Council-on-Hypertension-on-Ace-Inhibitors-and-Ang).
 116. Gnanenthiran, S.R.; Borghi, C.; Burger, D.; Caramelli, B.; Charchar, F.; Chirinos, J.A.; Cohen, J.B.; Cremer, A.; Di Tanna, G.L.; Duvignaud, A.; et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* **2022**, *11*, e026143, doi:10.1161/JAHA.122.026143.
 117. Carey, I.M.; Critchley, J.A.; DeWilde, S.; Harris, T.; Hosking, F.J.; Cook, D.G. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* **2018**, *41*, 513–521, doi:10.2337/dc17-2131.
 118. Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 119. Zhu, L.; She, Z.-G.; Cheng, X.; Qin, J.-J.; Zhang, X.-J.; Cai, J.; Lei, F.; Wang, H.; Xie, J.; Wang, W.; et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-Existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* **2020**, *31*, 1068-1077.e3, doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021.

120. Critchley, J.A.; Carey, I.M.; Harris, T.; DeWilde, S.; Hosking, F.J.; Cook, D.G. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care* **2018**, *41*, 2127–2135, doi:10.2337/dc18-0287.
121. Nguyen, N.N.; Ho, D.S.; Nguyen, H.S.; Ho, D.K.N.; Li, H.-Y.; Lin, C.-Y.; Chiu, H.-Y.; Chen, Y.-C. Preadmission Use of Antidiabetic Medications and Mortality among Patients with COVID-19 Having Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Metabolism*. **2022**, *131*, 155196, doi:10.1016/j.metabol.2022.155196.
122. Solerte, S.B.; Di Sabatino, A.; Galli, M.; Fiorina, P. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* **2020**, *57*, 779–783, doi:10.1007/s00592-020-01539-z.
123. Mirabelli, M.; Chiefari, E.; Puccio, L.; Foti, D.P.; Brunetti, A. Potential Benefits and Harms of Novel Antidiabetic Drugs During COVID-19 Crisis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, doi:10.3390/ijerph17103664.
124. Katsiki, N.; Ferrannini, E. Anti-Inflammatory Properties of Antidiabetic Drugs: A “Promised Land” in the COVID-19 Era? *J. Diabetes Complications* **2020**, *34*, 107723, doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
125. Xian, H.; Liu, Y.; Rundberg Nilsson, A.; Gatchalian, R.; Crother, T.R.; Tourtellotte, W.G.; Zhang, Y.; Aleman-Muench, G.R.; Lewis, G.; Chen, W.; et al. Metformin Inhibition of Mitochondrial ATP and DNA Synthesis Abrogates NLRP3 Inflammasome Activation and Pulmonary Inflammation. *Immunity* **2021**, *54*, 1463-1477.e11, doi:10.1016/j.immuni.2021.05.004.
126. Yang, X.; Yu, Y.; Xu, J.; Shu, H.; Xia, J.; Liu, H.; Wu, Y.; Zhang, L.; Yu, Z.; Fang, M.; et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
127. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; Cohen, S.L.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*, doi:10.1001/jama.2020.6775.
128. Arentz, M.; Yim, E.; Klaff, L.; Lokhandwala, S.; Riedo, F.X.; Chong, M.; Lee, M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*.
129. Bhatraju, P.K.; Ghassemieh, B.J.; Nichols, M.; Kim, R.; Jerome, K.R.; Nalla, A.K.; Greninger, A.L.; Pipavath, S.; Wurfel, M.M.; Evans, L.; et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, doi:10.1056/nejmoa2004500.
130. Grasselli, G.; Zangrillo, A.; Zanella, A.; Antonelli, M.; Cabrini, L.; Castelli, A.; Cereda, D.; Coluccello, A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*, doi:10.1001/jama.2020.5394.
131. Murthy, S.; Archambault, P.M.; Atique, A.; Carrier, F.M.; Cheng, M.P.; Codan, C.; Daneman, N.; Dechert, W.; Douglas, S.; Fiest, K.M.; et al. Characteristics and Outcomes of Patients with COVID-19 Admitted to Hospital and Intensive Care in the First Phase of the Pandemic in Canada: A National Cohort Study. *C. open* **2021**, *9*, doi:10.9778/cmajo.20200250.
132. Myers, L.C.; Parodi, S.M.; Escobar, G.J.; Liu, V.X. Characteristics of Hospitalized Adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*.

133. Chand, S.; Kapoor, S.; Orsi, D.; Fazzari, M.J.; Tanner, T.G.; Umeh, G.C.; Islam, M.; Dicipinigaitis, P. V. COVID-19-Associated Critical Illness—Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *J. Intensive Care Med.* 2020, 35.
134. Anesi, G.L.; Jablonski, J.; Harhay, M.O.; Atkins, J.H.; Bajaj, J.; Baston, C.; Brennan, P.J.; Candeloro, C.L.; Catalano, L.M.; Cereda, M.F.; et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients with Covid-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann. Intern. Med.* 2021, 174, doi:10.7326/M20-5327.
135. Abbasi, F.; Adatorwovor, R.; Davarpanah, M.A.; Mansoori, Y.; Hajiani, M.; Azodi, F.; Sefidbakht, S.; Davoudi, S.; Rezaei, F.; Mohammadmoradi, S.; et al. A Randomized Trial of Sitagliptin and Spironolactone with Combination Therapy in Hospitalized Adults with COVID-19. *J. Endocr. Soc.* 2022, 6, doi:10.1210/jendso/bvac017.
136. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, 323, 1061, doi:10.1001/jama.2020.1585.
137. Anderson, M.R.; Geleris, J.; Anderson, D.R.; Zucker, J.; Nobel, Y.R.; Freedberg, D.; Small-Saunders, J.; Rajagopalan, K.N.; Greendyk, R.; Chae, S.R.; et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2020, 173, doi:10.7326/M20-3214.
138. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* 2020, 395, doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
139. Miller, J.; Bruen, C.; Schnaus, M.; Zhang, J.; Ali, S.; Lind, A.; Stoecker, Z.; Stauderman, K.; Hebbar, S. Auxora versus Standard of Care for the Treatment of Severe or Critical COVID-19 Pneumonia: Results from a Randomized Controlled Trial. *Crit. Care* 2020, 24, 502, doi:10.1186/s13054-020-03220-x.
140. Jeon, D.; Son, M.; Choi, J. Effect of Spironolactone on COVID-19 in Patients With Underlying Liver Cirrhosis: A Nationwide Case-Control Study in South Korea. *Front. Med.* 2021, 8, doi:10.3389/fmed.2021.629176.
141. Dong, D.; Fan, T. ting; Ji, Y. shi; Yu, J. yu; Wu, S.; Zhang, L. Spironolactone Alleviates Diabetic Nephropathy through Promoting Autophagy in Podocytes. *Int. Urol. Nephrol.* 2019, 51, doi:10.1007/s11255-019-02074-9.
142. Keidar, S.; Gamliel-Lazarovich, A.; Kaplan, M.; Pavlotzky, E.; Hamoud, S.; Hayek, T.; Karry, R.; Abassi, Z. Mineralocorticoid Receptor Blocker Increases Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activity in Congestive Heart Failure Patients. *Circ. Res.* 2005, 97, doi:10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A.
143. Ferreira, J.P.; Girerd, N.; Rocca, H.P.B. La; Pellicori, P.; Cleland, J.G.; Rossignol, P.; Zannad, F. No Influence of Spironolactone on Plasma Concentrations of Angiotensin-Converting Enzyme 2: Findings from the HOMAGE Randomized Trial. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2021, 114.
144. Mareev, V.Y.; Orlova, Y.A.; Plisyk, A.G.; Pavlikova, E.P.; Matskeplishvili, S.; Akopyan, Z.A.; Seredenina, E.M.; Potapenko, A. V.; Agapov, M.A.; Asratyan, D.A.; et al. Results of Open-Label Non-Randomized Comparative Clinical Trial: “Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection Requiring Hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya* 2020, 60.
145. Lopes, R.D.; Macedo, A.V.S.; De Barros E Silva, P.G.M.; Moll-Bernardes, R.J.; Dos Santos, T.M.; Mazza, L.; Feldman, A.; D’Andréa Saba Arruda, G.; De Albuquerque, D.C.; Camiletti, A.S.; et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and out of the Hospital in Patients Admitted with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2021**, 325, doi:10.1001/jama.2020.25864.
146. Cohen, J.B.; Hanff, T.C.; William, P.; Sweitzer, N.; Rosado-Santander, N.R.; Medina, C.; Rodriguez-Mori, J.E.; Renna, N.; Chang, T.I.; Corrales-Medina, V.; et al. Continuation versus Discontinuation of Renin–Angiotensin System Inhibitors in Patients Admitted to Hospital with COVID-19: A Prospective, Randomised, Open-Label Trial. *Lancet Respir. Med.* **2021**, 9, doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
147. Cadegiani, F.A.; Goren, A.; Wambier, C.G. Spironolactone May Provide Protection from SARS-CoV-2: Targeting Androgens, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), and Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS). *Med. Hypotheses* **2020**, 143, doi:10.1016/j.mehy.2020.110112.
148. Solomon, J.J.; Heyman, B.; Ko, J.P.; Condos, R.; Lynch, D.A. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology* **2021**, 301.
149. So, M.; Kabata, H.; Fukunaga, K.; Takagi, H.; Kuno, T. Radiological and Functional Lung Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pulm. Med.* **2021**, 21, doi:10.1186/s12890-021-01463-0.
150. Umemura, Y.; Mitsuyama, Y.; Minami, K.; Nishida, T.; Watanabe, A.; Okada, N.; Yamakawa, K.; Nochioka, K.; Fujimi, S. Efficacy and Safety of Nintedanib for Pulmonary Fibrosis in Severe Pneumonia Induced by COVID-19: An Interventional Study. *Int. J. Infect. Dis.* **2021**, doi:10.1016/j.ijid.2021.05.055.
151. Espersen, C.; Platz, E.; Alhakak, A.S.; Sengeløv, M.; Simonsen, J.Ø.; Johansen, N.D.; Davidovski, F.S.; Christensen, J.; Bundgaard, H.; Hassager, C.; et al. Lung Ultrasound Findings Following COVID-19 Hospitalization: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Respir. Med.* **2022**, 197, 106826, doi:10.1016/j.rmed.2022.106826.
152. Campoverde, M.; Fernandez, M.; Donati, P.A.; Fassola, L. [Lung ultrasound as predictor of intensive therapy in COVID-19 pneumonia]. *Medicina (B. Aires)*. **2022**, 82, 185–191.
153. Kimura, B.J.; Shi, R.; Tran, E.M.; Spierling Bagsic, S.R.; Resnikoff, P.M. Outcomes of Simplified Lung Ultrasound Exam in COVID-19: Implications for Self-Imaging. *J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.* **2022**, 41, 1377–1384, doi:10.1002/jum.15820.
154. Rubio-Gracia, J.; Ibáñez-Muñoz, D.; Giménez-López, I.; Garcés-Horna, V.; López-Delgado, D.; Sierra-Monzón, J.L.; Crespo-Aznarez, S.; Peña-Fresneda, N.; Pérez-Calvo, J.I.; Sánchez-Marteles, M. Comparative Analysis of Chest Radiography and Lung Ultrasound to Predict Intra-Hospital Prognosis of Patients Admitted for Acute SARS-CoV-2 Pneumonia (COVID-19). *Med. Clin. (Barc)*. **2022**, 159, 515–521, doi:10.1016/j.medcli.2022.01.028.
155. Mongodi, S.; Orlando, A.; Arisi, E.; Tavazzi, G.; Santangelo, E.; Caneva, L.; Pozzi, M.; Pariani, E.; Bettini, G.; Maggio, G.; et al. Lung Ultrasound in Patients with Acute Respiratory Failure Reduces Conventional Imaging and Health Care Provider Exposure to COVID-19. *Ultrasound Med. Biol.* **2020**, 46, 2090–2093, doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.033.
156. Wolszczak-Biedrzycka, B.; Dorf, J.; Milewska, A.; Łukaszyk, M.; Naumnik, W.; Kosidło, J.W.; Dymicka-Piekarska, V. The Diagnostic Value of Inflammatory Markers (CRP, IL6, CRP/IL6, CRP/L, LCR) for Assessing the Severity of COVID-19 Symptoms Based on the MEWS and Predicting the Risk of Mortality. *J. Inflamm. Res.* **2023**, 16, 2173–2188, doi:10.2147/JIR.S406658.
157. Wadhwa, B.; Malhotra, V.; Kerai, S.; Husain, F.; Pandey, N.B.; Saxena, K.N.; Singh, V.; Quinn, T.M.; Li, F.; Gaughan, E.; et al. Phase 2 Randomised Placebo-Controlled Trial of Spironolactone and Dexamethasone versus Dexamethasone in COVID-19 Hospitalised

- Patients in Delhi. *BMC Infect. Dis.* **2023**, *23*, 326, doi:10.1186/s12879-023-08286-w.
158. Fels, B.; Acharya, S.; Vahldieck, C.; Graf, T.; Käding, N.; Rupp, J.; Kusche-Vihrog, K. Mineralocorticoid Receptor-Antagonism Prevents COVID-19-Dependent Glycocalyx Damage. *Pflugers Arch.* **2022**, *474*, 1069–1076, doi:10.1007/s00424-022-02726-3.
159. Jin, S.; An, H.; Zhou, T.; Li, T.; Chen, C.; Ying, B.; Xu, Z.; Li, X.; Li, M. Age Cohorts Stratified According to Age-Distributions of COVID-19 Morbidity Statistics Identify Uniquely Age-Dependent CD3(+)CD8(+) T-Cell Lymphocytopenia in COVID-19 Patients without Comorbidities on Admission. *Aging (Albany, NY)*. **2021**, *13*, 7713–7722, doi:10.18632/aging.202691.
160. Mittal, R.; Chourasia, N.; Bharti, V.K.; Singh, S.; Sarkar, P.; Agrawal, A.; Ghosh, A.; Pal, R.; Kanwar, J.R.; Kotnis, A. Blood-Based Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Severity Prediction of COVID-19: Opportunities and Challenges. *J. Fam. Med. Prim. care* **2022**, *11*, 4330–4341, doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_2283_21.
161. Kratzer, B.; Trapin, D.; Ettel, P.; Körmöczy, U.; Rottal, A.; Tuppy, F.; Feichter, M.; Gattinger, P.; Borochova, K.; Dorofeeva, Y.; et al. Immunological Imprint of COVID-19 on Human Peripheral Blood Leukocyte Populations. *Allergy* **2021**, *76*, 751–765, doi:10.1111/all.14647.
162. G Moreira, T.; Gauthier, C.D.; Murphy, L.; Lanser, T.B.; Paul, A.; Matos, K.T.F.; Mangani, D.; Izzy, S.; Rezende, R.M.; Healy, B.C.; et al. Nasal Administration of Anti-CD3 MAb (Foralumab) Downregulates NKG7 and Increases TGFB1 and GIMAP7 Expression in T Cells in Subjects with COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2023**, *120*, e2220272120, doi:10.1073/pnas.2220272120.
163. Kruglova, T.S.; Fomina, D.S. The Informative Value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-Cell Count and CHIS Scale as Predictors of Severe COVID-19 When Using Interleukin-6 Receptor Blockers in the in-Hospital Setting. *Ter. Arkh.* **2022**, *94*, 1294–1302, doi:10.26442/00403660.2022.11.202002.
164. Mohd Zawawi, Z.; Kalyanasundram, J.; Mohd Zain, R.; Thayan, R.; Basri, D.F.; Yap, W.B. Prospective Roles of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) in COVID-19: Prognosis, Therapeutic and Management. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, doi:10.3390/ijms24076142.
165. Kandhaya-Pillai, R.; Yang, X.; Tchkonja, T.; Martin, G.M.; Kirkland, J.L.; Oshima, J. TNF- α /IFN- γ Synergy Amplifies Senescence-Associated Inflammation and SARS-CoV-2 Receptor Expression via Hyper-Activated JAK/STAT1. *Aging Cell* **2022**, *21*, e13646, doi:10.1111/accel.13646.
166. Karki, R.; Sharma, B.R.; Tuladhar, S.; Williams, E.P.; Zalduondo, L.; Samir, P.; Zheng, M.; Sundaram, B.; Banoth, B.; Malireddi, R.K.S.; et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell* **2021**, *184*, 149-168.e17, doi:10.1016/j.cell.2020.11.025.
167. Guo, Y.; Hu, K.; Li, Y.; Lu, C.; Ling, K.; Cai, C.; Wang, W.; Ye, D. Targeting TNF- α for COVID-19: Recent Advanced and Controversies. *Front. public Heal.* **2022**, *10*, 833967, doi:10.3389/fpubh.2022.833967.
168. Robinson, P.C.; Liew, D.F.L.; Liew, J.W.; Monaco, C.; Richards, D.; Shivakumar, S.; Tanner, H.L.; Feldmann, M. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. *Med (New York, N.Y.)* **2020**, *1*, 90–102, doi:10.1016/j.medj.2020.11.005.
169. Saleh, A.; Sultan, A.; Elashry, M.A.; Farag, A.; Mortada, M.I.; Ghannam, M.A.; Saed, A.M.; Ghoneem, E. Association of TNF- α G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. *Immunol. Invest.* **2022**, *51*, 546–557, doi:10.1080/08820139.2020.1851709.

170. Maranatha, D.; Hasan, H.; Bakhtiar, A.; Widyoningroem, A.; Aryati Association of TNF- α , TGF-B1, Amphiregulin, IL-2, and EGFR WITH Pulmonary Fibrosis in COVID-19. *J. Infect. Public Health* **2022**, *15*, 1072–1075, doi:10.1016/j.jiph.2022.08.007.
171. Mortaz, E.; Tabarsi, P.; Jamaati, H.; Dalil Roofchayee, N.; Dezfuli, N.K.; Hashemian, S.M.; Moniri, A.; Marjani, M.; Malekmohammad, M.; Mansouri, D.; et al. Increased Serum Levels of Soluble TNF- α Receptor Is Associated With ICU Mortality in COVID-19 Patients. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 592727, doi:10.3389/fimmu.2021.592727.
172. Schultheiß, C.; Willscher, E.; Paschold, L.; Gottschick, C.; Klee, B.; Henkes, S.-S.; Bosurgi, L.; Dutzmann, J.; Sedding, D.; Frese, T.; et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF Cytokine Triad Is Associated with Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Cell reports. Med.* **2022**, *3*, 100663, doi:10.1016/j.xcrm.2022.100663.
173. Queiroz, M.A.F.; Neves, P.F.M. das; Lima, S.S.; Lopes, J. da C.; Torres, M.K. da S.; Vallinoto, I.M.V.C.; Bichara, C.D.A.; Dos Santos, E.F.; de Brito, M.T.F.M.; da Silva, A.L.S.; et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2022**, *12*, 922422, doi:10.3389/fcimb.2022.922422.
174. van der Ploeg, K.; Kiro Singh, A.S.; Mori, D.A.M.; Chakraborty, S.; Hu, Z.; Sievers, B.L.; Jacobson, K.B.; Bonilla, H.; Parsonnet, J.; Andrews, J.R.; et al. TNF- α (+) CD4(+) T Cells Dominate the SARS-CoV-2 Specific T Cell Response in COVID-19 Outpatients and Are Associated with Durable Antibodies. *Cell reports. Med.* **2022**, *3*, 100640, doi:10.1016/j.xcrm.2022.100640.
175. Painter, M.M.; Mathew, D.; Goel, R.R.; Apostolidis, S.A.; Pattekar, A.; Kuthuru, O.; Baxter, A.E.; Herati, R.S.; Oldridge, D.A.; Gouma, S.; et al. Rapid Induction of Antigen-Specific CD4(+) T Cells Is Associated with Coordinated Humoral and Cellular Immunity to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Immunity* **2021**, *54*, 2133-2142.e3, doi:10.1016/j.immuni.2021.08.001.
176. Zou, J.-N.; Sun, L.; Wang, B.-R.; Zou, Y.; Xu, S.; Ding, Y.-J.; Shen, L.-J.; Huang, W.-C.; Jiang, X.-J.; Chen, S.-M. The Characteristics and Evolution of Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Patients as Assessed by AI-Assisted Chest HRCT. *PLoS One* **2021**, *16*, e0248957, doi:10.1371/journal.pone.0248957.
177. Grifoni, E.; Valoriani, A.; Cei, F.; Lamanna, R.; Gelli, A.M.G.; Ciambotti, B.; Vannucchi, V.; Moroni, F.; Pelagatti, L.; Tarquini, R.; et al. Interleukin-6 as Prognosticator in Patients with COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *81*, 452–482.
178. Gordon, A.C.; Mouncey, P.R.; Al-Beidh, F.; Rowan, K.M.; Nichol, A.D.; Arabi, Y.M.; Annane, D.; Beane, A.; van Bentum-Puijk, W.; Berry, L.R.; et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1491–1502, doi:10.1056/NEJMoa2100433.
179. Mohammadi, A.; Balan, I.; Yadav, S.; Matos, W.F.; Kharawala, A.; Gaddam, M.; Sarabia, N.; Koneru, S.C.; Suddapalli, S.K.; Marzban, S. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus* **2022**, *14*, e22770, doi:10.7759/cureus.22770.
180. Cortés-Telles, A.; López-Romero, S.; Figueroa-Hurtado, E.; Pou-Aguilar, Y.N.; Wong, A.W.; Milne, K.M.; Ryerson, C.J.; Guenette, J.A. Pulmonary Function and Functional Capacity in COVID-19 Survivors with Persistent Dyspnoea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2021**, *288*, 103644, doi:10.1016/j.resp.2021.103644.
181. Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet* **2021**, *397*, 220–232, doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
182. Huang, L.; Yao, Q.; Gu, X.; Wang, Q.; Ren, L.; Wang, Y.; Hu, P.; Guo, L.; Liu, M.; Xu, J.; et al. 1-Year Outcomes in Hospital Survivors with COVID-19: A Longitudinal Cohort

- Study. *Lancet (London, England)* **2021**, *398*, 747–758, doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
183. Na, Y.; Kim, J.; Baek, M.; Kim, W.; Baek, A.; Lee, B.; Seong, G.; Lee, S. In-Hospital Mortality Prediction Using Frailty Scale and Severity Score in Elderly Patients with Severe COVID-19. *Acute Crit. Care* **2022**, *37*, 303–311.
184. Hu, H.; Kong, W.; Yao, N.; Qiu, Y.; Yao, R. Prognostic Value of Three Rapid Scoring Scales and Combined Predictors for the Assessment of Patients with Coronavirus Disease 2019. *Nurs. Open* **2022**, *9*, doi:10.1002/nop2.934.
185. Hu, H.; Yao, N.; Qiu, Y. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease. *Acad. Emerg. Med.* **2020**, *27*, doi:10.1111/acem.13992.
186. Thille, A.W.; Esteban, A.; Fernández-Segoviano, P.; Rodriguez, J.M.; Aramburu, J.A.; Vargas-Errázuriz, P.; Martín-Pellicer, A.; Lorente, J.A.; Frutos-Vivar, F. Chronology of Histological Lesions in Acute Respiratory Distress Syndrome with Diff Use Alveolar Damage: A Prospective Cohort Study of Clinical Autopsies. *Lancet Respir. Med.* **2013**, *1*, doi:10.1016/S2213-2600(13)70053-5.
187. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://Covid19treatmentguidelines.Nih.Gov/> (Sprawdzono 2 Kwietnia 2023).
188. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Sprawdzono 2 Kwietnia 2023).
189. Lamontagne, F.; Agarwal, A.; Rochweg, B.; Siemieniuk, R.A.; Agoritsas, T.; Askie, L.; Lytvyn, L.; Leo, Y.-S.; Macdonald, H.; Zeng, L.; et al. A Living WHO Guideline on Drugs for Covid-19. *BMJ* **2020**, *370*, m3379, doi:10.1136/bmj.m3379.
190. Pan, H.; Peto, R.; Henao-Restrepo, A.-M.; Preziosi, M.-P.; Sathiyamoorthy, V.; Abdool Karim, Q.; Alejandria, M.M.; Hernández García, C.; Kieny, M.-P.; Malekzadeh, R.; et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 497–511, doi:10.1056/NEJMoa2023184.
191. Amstutz, A.; Speich, B.; Mentré, F.; Rueegg, C.S.; Belhadi, D.; Assoumou, L.; Burdet, C.; Murthy, S.; Dodd, L.E.; Wang, Y.; et al. Effects of Remdesivir in Patients Hospitalised with COVID-19: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet. Respir. Med.* **2023**, doi:10.1016/S2213-2600(22)00528-8.
192. Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* **2020**, *395*.
193. UK Government Press Release. World First Coronavirus Treatment Approved for NHS Use by Government <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (Sprawdzono 3 Kwietnia 2023).
194. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living Guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-NCov-Corticosteroids-2020.1> (Sprawdzono 3 Kwietnia 2023).
195. Sterne, J.A.C.; Murthy, S.; Diaz, J. V.; Slutsky, A.S.; Villar, J.; Angus, D.C.; Annane, D.; Azevedo, L.C.P.; Berwanger, O.; Cavalcanti, A.B.; et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA* **2020**, *324*, 1330–1341, doi:10.1001/jama.2020.17023.
196. Siemieniuk, R.A.; Bartoszko, J.J.; Zeraatkar, D.; Kum, E.; Qasim, A.; Martinez, J.P.D.; Izcovich, A.; Lamontagne, F.; Han, M.A.; Agarwal, A.; et al. Drug Treatments for

- Covid-19: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ* **2020**, *370*, m2980, doi:10.1136/bmj.m2980.
197. Wagner, C.; Griesel, M.; Mikolajewska, A.; Mueller, A.; Nothacker, M.; Kley, K.; Metzendorf, M.-I.; Fischer, A.-L.; Kopp, M.; Stegemann, M.; et al. Systemic Corticosteroids for the Treatment of COVID-19. *Cochrane database Syst. Rev.* **2021**, *8*, CD014963, doi:10.1002/14651858.CD014963.
 198. Horby, P.; Lim, W.S.; Emberson, J.R.; Mafham, M.; Bell, J.L.; Linsell, L.; Staplin, N.; Brightling, C.; Ustianowski, A.; Elmahi, E.; et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 693–704, doi:10.1056/NEJMoa2021436.
 199. COVID-19 Living Network Meta-Analysis. [Http://Www.Covid19Inma.Com/](http://www.Covid19Inma.Com/) (Sprawdzono 3 Kwietnia 2023).
 200. Ghosn, L.; Chaimani, A.; Evrenoglou, T.; Davidson, M.; Graña, C.; Schmucker, C.; Bollig, C.; Henschke, N.; Sguassero, Y.; Nejstgaard, C.H.; et al. Interleukin-6 Blocking Agents for Treating COVID-19: A Living Systematic Review. *Cochrane database Syst. Rev.* **2021**, *3*, CD013881, doi:10.1002/14651858.CD013881.
 201. Shankar-Hari, M.; Vale, C.L.; Godolphin, P.J.; Fisher, D.; Higgins, J.P.T.; Spiga, F.; Savovic, J.; Tierney, J.; Baron, G.; Benbenishty, J.S.; et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA* **2021**, *326*, 499–518, doi:10.1001/jama.2021.11330.
 202. Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *Lancet (London, England)* **2021**, *397*, 1637–1645, doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
 203. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR KINERET. <https://www.fda.gov/media/163075/download> (Sprawdzono 4 Kwietnia 2023).
 204. Kyriazopoulou, E.; Poulakou, G.; Milionis, H.; Metallidis, S.; Adamis, G.; Tsiakos, K.; Fragkou, A.; Rapti, A.; Damoulari, C.; Fantoni, M.; et al. Early Treatment of COVID-19 with Anakinra Guided by Soluble Urokinase Plasminogen Receptor Plasma Levels: A Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 1752–1760, doi:10.1038/s41591-021-01499-z.
 205. Higgins, A.M.; Berry, L.R.; Lorenzi, E.; Murthy, S.; McQuilten, Z.; Mouncey, P.R.; Al-Beidh, F.; Annane, D.; Arabi, Y.M.; Beane, A.; et al. Long-Term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2023**, *329*, 39–51, doi:10.1001/jama.2022.23257.
 206. Effect of Anakinra versus Usual Care in Adults in Hospital with COVID-19 and Mild-to-Moderate Pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A Randomised Controlled Trial. *Lancet. Respir. Med.* **2021**, *9*, 295–304, doi:10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
 207. Davidson, M.; Menon, S.; Chaimani, A.; Evrenoglou, T.; Ghosn, L.; Graña, C.; Henschke, N.; Cogo, E.; Villanueva, G.; Ferrand, G.; et al. Interleukin-1 Blocking Agents for Treating COVID-19. *Cochrane database Syst. Rev.* **2022**, *1*, CD015308, doi:10.1002/14651858.CD015308.
 208. Caricchio, R.; Abbate, A.; Gordeev, I.; Meng, J.; Hsue, P.Y.; Neogi, T.; Arduino, R.; Fomina, D.; Bogdanov, R.; Stepanenko, T.; et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2021**, *326*, 230–239, doi:10.1001/jama.2021.9508.
 209. Kramer, A.; Prinz, C.; Fichtner, F.; Fischer, A.-L.; Thieme, V.; Grundeis, F.; Spagl, M.; Seeber, C.; Piechotta, V.; Metzendorf, M.-I.; et al. Janus Kinase Inhibitors for the

- Treatment of COVID-19. *Cochrane database Syst. Rev.* **2022**, 6, CD015209, doi:10.1002/14651858.CD015209.
210. Baricitinib in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial and Updated Meta-Analysis. *Lancet (London, England)* **2022**, 400, 359–368, doi:10.1016/S0140-6736(22)01109-6.
 211. Marconi, V.C.; Ramanan, A. V; de Bono, S.; Kartman, C.E.; Krishnan, V.; Liao, R.; Piruzeli, M.L.B.; Goldman, J.D.; Alatorre-Alexander, J.; de Cassia Pellegrini, R.; et al. Efficacy and Safety of Baricitinib for the Treatment of Hospitalised Adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet. Respir. Med.* **2021**, 9, 1407–1418, doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
 212. Kalil, A.C.; Patterson, T.F.; Mehta, A.K.; Tomashek, K.M.; Wolfe, C.R.; Ghazaryan, V.; Marconi, V.C.; Ruiz-Palacios, G.M.; Hsieh, L.; Kline, S.; et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2021**, 384, 795–807, doi:10.1056/NEJMoa2031994.
 213. Wolfe, C.R.; Tomashek, K.M.; Patterson, T.F.; Gomez, C.A.; Marconi, V.C.; Jain, M.K.; Yang, O.O.; Paules, C.I.; Palacios, G.M.R.; Grossberg, R.; et al. Baricitinib versus Dexamethasone for Adults Hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): A Randomised, Double-Blind, Double Placebo-Controlled Trial. *Lancet. Respir. Med.* **2022**, 10, 888–899, doi:10.1016/S2213-2600(22)00088-1.
 214. Stebbing, J.; Sánchez Nievas, G.; Falcone, M.; Youhanna, S.; Richardson, P.; Ottaviani, S.; Shen, J.X.; Sommerauer, C.; Tiseo, G.; Ghiadoni, L.; et al. JAK Inhibition Reduces SARS-CoV-2 Liver Infectivity and Modulates Inflammatory Responses to Reduce Morbidity and Mortality. *Sci. Adv.* **2021**, 7, doi:10.1126/sciadv.abe4724.
 215. Hasan, M.J.; Rabbani, R.; Anam, A.M.; Huq, S.M.R.; Polash, M.M.I.; Nessa, S.S.T.; Bachar, S.C. Impact of High Dose of Baricitinib in Severe COVID-19 Pneumonia: A Prospective Cohort Study in Bangladesh. *BMC Infect. Dis.* **2021**, 21, 427, doi:10.1186/s12879-021-06119-2.
 216. Ely, E.W.; Ramanan, A. V; Kartman, C.E.; de Bono, S.; Liao, R.; Piruzeli, M.L.B.; Goldman, J.D.; Saraiva, J.F.K.; Chakladar, S.; Marconi, V.C. Efficacy and Safety of Baricitinib plus Standard of Care for the Treatment of Critically Ill Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Exploratory, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet. Respir. Med.* **2022**, 10, 327–336, doi:10.1016/S2213-2600(22)00006-6.
 217. Nalewajska, M.; Feret, W.; Wojczyński, Ł.; Witkiewicz, W.; Wiśniewska, M.; Kotfis, K. Spontaneous Pneumothorax in Covid-19 Patients Treated with High-Flow Nasal Cannula Outside the ICU: A Case Series. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18, 1–11, doi:10.3390/ijerph18042191.

Spis tabel

TABELA 1. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI W GRUPIE BADANEJ I GRUPIE KONTROLNEJ	23
TABELA 2. INTERWENCJE ORAZ BADANIA KONTROLNE WE WSKAZANYCH PUNKTACH CZASOWYCH.....	30
TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA GRUP	32
TABELA 4. CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE.....	33
TABELA 5. LECZENIE CHORÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH.....	33
TABELA 6. CZAS TRWANIA WSPOMAGANIA WENTYLACJI	34
TABELA 7. CZASY HOSPITALIZACJI	35
TABELA 8. PRZYJĘCIE NA OAIIT	35
TABELA 9. WYNIKI OBRAZOWANIA TK W DNIU 90.	36
TABELA 10. WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH - DZIEŃ 1.	37
TABELA 11. WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH - DZIEŃ 7.	38
TABELA 12. WYNIKI ANALIZ CYTOMETRYCZNYCH KRWI - DZIEŃ 1.....	39
TABELA 13. WYNIKI ANALIZ CYTOMETRYCZNYCH KRWI - DZIEŃ 7.....	39
TABELA 15. ŚMIERTELNOŚĆ.....	45
TABELA 16. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	45

Spis rycin

RYCINA 1. PRZEBIEG BADANIA Z PODZIAŁEM NA PODGRUPY – DIAGRAM CONSORT 2010. ...	24
RYCINA 2. SEKTORY PODLEGAJĄCE OCENIE W USG PŁUC. PRZYKŁAD DLA PŁUCA PRAWEGO.....	28
RYCINA 3. WYNIKI OBRAZOWANIA USG PŁUC	36
RYCINA 4. CD3% DLA KANRENOINIANU POTASU VS PLACEBO W DNIU 1. I DNIU 7.	41
RYCINA 5. INTERLEUKINA 1β OGÓŁEM [%] DLA KANRENOINIANU POTASU VS PLACEBO W DNIU 1. I DNIU 7.	41
RYCINA 6. TNF-A OGÓŁEM [%] DLA KANRENOINIANU POTASU VS PLACEBO W DNIU 1. I DNIU 7.	42
RYCINA 7. INTERLEUKINA 6 [PG/ML] DLA KANRENOINIANU POTASU VS PLACEBO W DNIU 1. I DNIU 7.	43
RYCINA 8. WYNIKI TESTU NEWS W CZTERECH DNIACH WYKONYWANIA TESTU WRAZ Z ISTOTNOŚCIĄ STATYSTYCZNĄ RÓŻNICY MIĘDZY GRUPAMI.	44
RYCINA 9. PROCENT PRZEWIDYWANEGO 6-MINUTOWEGO DYSTANSU MARSZU W DWÓCH DNIACH TESTOWANIA WRAZ Z ISTOTNOŚCIĄ STATYSTYCZNĄ.....	44