

KORONAWIRUS

Musimy wykorzystać każdą możliwość

W wielu ośrodkach naukowych na świecie toczą się prace nad wynalezieniem szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 i leku na COVID-19. O tym, jakie możliwości terapeutyczne mamy już dzisiaj, mówi prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon, kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ordynator I Oddziału Zakaźnego Klinicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu.



Fot. Tomasz Pietrzyk/AG

! Po blisko pół roku od wybuchu epidemii wiemy coraz więcej o SARS-CoV-2. Jakie dzisiaj są możliwości leczenia COVID-19?

Nadal nie mamy leków przyczynowych, które obniżałyby replikację tego konkretnego koronawirusa i pozwalały na całkowitą jego eliminację. W związku z tym na poszczególnych etapach choroby stosujemy różne preparaty o działaniu objawowym i prawdopodobnie przyczynowym. Opierając się na zaleceniach WHO oraz doświadczeniach lekarzy z Chin i Włoch, w naszej klinice podajemy pacjentom z COVID-19 Kaletrę (lopinawir/rytonawir), czyli lek przeciwwirusowy dotychczas stosowany głównie u zakażonych HIV, ale skuteczny również w leczeniu SARS i mniej w MERS, w skojarzeniu z chlorochiną, która może w niewielkim stopniu wpływać na replikację wirusa, ale przede wszystkim moduluje układ odpornościowy i zmniejsza odpowiedź na zakażenie, przeciwdziałając gwałtownemu uwalnianiu cytokin. W niektórych ośrodkach podaje się chorym na COVID-19 samą chlorochinę lub jej lepszą pochodną – hydroksychlorochinę, stosowaną dotychczas w leczeniu malarii i chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy toczeń. Natomiast terapie skojarzone mają silniejsze działanie. Największym problemem, z którego wynika niska skuteczność preparatów przeciwwirusowych, jest omijanie blokady przez wirusy. Dlatego musimy podejść do ich eliminacji z dwóch albo więcej stron. W HIV na przykład stosujemy terapię trójlekową, a jeszcze do niedawna stosowaliśmy

pięciolekową. Inna kombinacja stosowana w COVID-19 to Kaletra w skojarzeniu z rybawiryną, która wpływa na liczne wirusy RNA, a do takich zalicza się SARS-CoV-2. Dokładny mechanizm działania tego leku nie jest znany. Rybawirynę stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym wirusowego zapalenia wątroby typu C.

! Na ile skuteczne są te eksperymentalne terapie?

Trudno powiedzieć, że to terapie eksperymentalne, ponieważ wspomniane cząsteczki są na rynku od wielu lat, stosujemy je z sukcesem w różnych innych schorzeniach, ale nie są zarejestrowane we wskazanym COVID-19. Chińczycy, nie mając leków swoistych, sięgnęli po preparaty o działaniu pokrewnym. To postępowanie wydaje się ze wszech miar słuszne. Nie możemy zostawić chorych bez pomocy. Mamy już pewne obserwacje na świecie oraz w naszej klinice dotyczące stosowania tych terapii COVID-19. Wiemy, że w części przypadków udaje się wyeliminować wirusa, więc dają one pewne szanse na zmniejszenie śmiertelności z powodu tej choroby. Problem pojawia się wtedy, kiedy pacjent ma masywny wyrzut cytokin w bardzo zaawansowanej postaci zakażenia i dochodzi do ostrej niewydolności wielonarządowej. Dlatego dla efektu leczenia bardzo ważne jest, żeby zacząć terapię możliwie wcześniej, czyli między stanem lekkim a średnim, kiedy widzimy, że pojawia się zapalenie płuc, a choroba wykazuje progresję.

! Co należy brać pod uwagę, żeby nie spóźnić się z leczeniem?

Według obecnych zaleceń WHO w diagnostyce zakażeń SARS-CoV-2 stosujemy metodę RT-PCR do wykrywania materiału genetycznego wirusa w próbkach pobranych z górnych lub dolnych dróg oddechowych pacjenta. Jednak samo stwierdzenie zakażenia nie jest wskazaniem do leczenia. Kluczowa jest ocena przebiegu infekcji oraz możliwych konsekwencji dla zdrowia. Większość osób przechodzi zakażenie łagodnie. Tych pacjentów należy poddać kwarantannie i zalecić samoobserwację. Nie włączamy leków w stadium bezobjawowym lub subklinicznym. Takie są kryteria i tego powinniśmy się trzymać. Inaczej zablokujemy szpitale zakaźne, gdzie zabraknie miejsc dla pacjentów, którzy naprawdę tego potrzebują. Natomiast u części chorych zakażenie prowadzi do zapalenia płuc o różnym stopniu nasilenia, w tym również do ciężkiej niewydolności oddechowej, i ta grupa wymaga leczenia. Bierzymy też pod uwagę wiek pacjenta i obciążenia chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie, choroby serca, cukrzyca, choroby onkologiczne czy obturacyjna choroba płuc. Nie należy czekać, aż pojawi się ciężka niewydolność krążeniowo-oddechowa, bo wtedy leczenie potencjalnie przyczynowe jest już nieskuteczne.

! Czy mamy alternatywy dla pacjentów w ciężkim stanie?

Sięgamy po inne leki, na przykład tocilizumab, który jest zarejestrowany do leczenia

reumatoidalnego zapalenia stawów. Nie działa on bezpośrednio na wirusa SARS-CoV-2, jest inhibitorem receptora jednej z cytokin prozapalnych – interleukiny 6. Od 2017 r. może też być stosowany w USA w leczeniu tzw. burzy cytokinowej będącej powikłaniem terapii CAR-T. W przebiegu COVID-19 organizm również może zareagować gwałtowną nadprodukcją komórek odpornościowych i cytokin. Właśnie ten mechanizm był odpowiedzialny za wysoką śmiertelność w trakcie pandemii hiszpanki w 1918 r. oraz SARS w latach 2002–2003. U części pacjentów w najcięższym stanie konieczna jest tlenoterapia i respiratoroterapia. Nie każdego chorego udaje się uratować, ale wykorzystujemy każdą możliwość pomocy.

! W krótkim czasie udało się wypracować wiele rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia COVID-19.

Grupa koronawirusów jest znana od kilkadziesiąt lat. Mamy doświadczenia oparte na diagnostyce i terapii SARS i MERS. SARS-CoV-2 ma 85 proc. cech SARS z 2002 r., kiedy mieliśmy epidemię z ogromną śmiertelnością. Epidemia SARS nagle się skończyła, bo wirus zmutował i przestał być groźny dla człowieka. Ale właśnie wtedy po raz pierwszy zastosowano te kombinacje leków w terapii przeciwwirusowej. U dużego odsetka pacjentów okazały się one skuteczne. Dlatego mieliśmy prawo sądzić, że mogą również pomóc w leczeniu COVID-19. Praktyka kliniczna potwierdza, że w niektórych przypadkach przynoszą efekty. Wciąż jednak mamy za małą grupę

Rozmawiała Monika Stelmach

leczenia COVID-19

pacjentów, u których je stosowaliśmy, żeby wyciągać jakiegokolwiek wiążące wnioski.

Jak blisko jesteśmy wynalezienia leku na COVID-19?

Na rynku mamy 33 preparaty brane pod uwagę w różnych badaniach klinicznych we wskazaniu COVID-19. Dotąd żaden nie okazał się cudownym lekiem na tę chorobę. Największą skuteczność wykazuje remdesiwir, który jest analogiem adenozyiny i hamuje powielanie materiału genetycznego wirusa. To amerykański lek stworzony na ebolę, w której leczeniu ostatecznie się nie sprawdził, ale daje nadzieje na leczenie zakażeń SARS-CoV-2. Obecnie jest intensywnie badany w USA i we Włoszech w ciężkich stanach COVID-19. Co ważne, remdesiwir byłby przeznaczony również do wczesnego podania u najgorzej rokujących pacjentów, którzy są zagrożeni ciężkim przebiegiem zakażenia, czyli osób starszych i z chorobami współistniejącymi. Po pierwszych obserwacjach opinie na temat tego leku są zróżnicowane, niemniej większość badań wskazuje na jego dużą skuteczność. Prawdopodobnie będzie to pierwszy swoisty lek przeciwko SARS-CoV-2. Według Europejskiej Agencji Badań nad Lekami pod koniec maja powinien być już zarejestrowany we wskazaniu COVID-19.

Nadzieje na skuteczne leczenie COVID-19 rozbudził też fawipirawir, zarejestrowany w Japonii jako lek na grypę.

Pierwsze próby leczenia fawipirawirem osób z COVID-19 są obiecujące. W badaniu klinicznym w Shenzhen u 80 uczestników, którzy przyjmowali fawipirawir, zarówno objawy infekcji, jak i ślad genomowy wirusa zniknęły szybciej niż u pacjentów, którzy nie otrzymali leku. Fawipirawir skrócił czas powrotu do zdrowia z 11 do 4 dni u osób z łagodną postacią choroby. Nie był jednak tak skuteczny w przypadku ciężkiego przebiegu. Preparat nie wykazuje też żadnych

wyraźnych działań niepożądanych. Oczywiście to za mało, żeby uznać, że mamy lek na COVID-19. Trzeba wykonać kolejne badania kliniczne. Na razie wciąż nie wiadomo, czy i kiedy będzie on stosowany w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2. W naszym szpitalu również będziemy stosować ten lek. Jeden z wrocławskich biznesmenów zdecydował się kupić nam fawipirawir. Otrzymałszy zgodę Ministerstwa Zdrowia na import docelowy. Czekamy na preparat, bo w tej sytuacji należy skorzystać z każdej możliwości leczenia.

Naukowcy coraz więcej wiedzą o budowie i mechanizmach działania SARS-CoV-2. Czy jest szansa na pojawienie się nowych cząsteczek, nakierowanych ściśle na tego wirusa?

Procesy rejestracyjne nowych leków trwają bardzo długo, składa się na to kilka etapów badań klinicznych. A my potrzebujemy leków już dzisiaj. Dlatego sięgamy po cząsteczki już przebadane w innych wskazaniach, które mogą być skuteczne w leczeniu COVID-19. Niemniej w wielu krajach na świecie, również w Polsce, trwają prace nad nowymi lekami na tę chorobę. Jeśli epidemia nadal będzie się szerzyła, a śmiertelność rosła, to zapewne procesy rejestracyjne zostaną skrócone. Nie zapominajmy jednak, jak ważne jest bezpieczeństwo. Nie możemy dopuścić do takiej sytuacji, że wyleczymy pacjenta z SARS-CoV-2, a potem będzie on chorował z powodu skutków ubocznych nie do końca przebadanych leków.

Jakie są konsekwencje zakażenia tym koronawirusem w dłuższej perspektywie?

Nikt tego nie wie. Epidemia zaczęła się w grudniu ubiegłego roku. Za wcześniej na odpowiedź na tego typu pytania. Więcej będziemy mogli powiedzieć za jakieś 5 lat. Możemy jedynie przypuszczać, że u więk-

Kryteria kliniczne oceny stanu pacjenta

Stadium ultrawczesne – jeszcze bez manifestacji klinicznej i odchyień w badaniach laboratoryjnych. W badaniu klatki piersiowej stwierdza się pojedyncze lub rozproszone ogniska zmętnień, powiększone węzły chłonne w środkowych partiach płuc, często otoczone przez okrągłe zmętnienia. Mogą się pojawiać konsolidacje. Widoczny staje się bronchogram.

Stadium wczesne – 1–3 dni od wystąpienia pierwszych objawów. Wskutek dylatacji i przekrwienia błony pęcherzykowo-włókniskowej pojawia się wysięk do światła pęcherzyków płucnych oraz obraz obrzęku śródmiąższowego.

Stadium trzecie – szybka progresja zmian. W ciągu 3–7 dni od wystąpienia objawów dochodzi do nasilenia zmian opisanych w stadium drugim, czego efektem jest narastanie obrzęku pęcherzykowego i śródmiąższowego. Widoczne są zlewające się konsolidacje z bronchogramem.

Stadium czwarte – stadium zmian o charakterze konsolidacji, do których dochodzi wskutek odkładania się włókna w świetle pęcherzyków płucnych oraz w śródmiąższu.

Stadium piąte – ewolucji ulegają zmiany o charakterze konsolidacji, dochodzi do zgęszczenia przegród międzyzrakowych, pojawiają się paskowe zgęszczenia szerczące się wzdłuż oskrzeli.

szości osób, które przeszły zakażenie bezobjawowo albo łagodnie, nie zostawi ono żadnych trwałych zmian w organizmie. Problem będzie z pacjentami, którzy wyszli z ciężkiej niewydolności oddechowej. Możemy się spodziewać, że te osoby będą miały przewlekłe problemy z płucami, głównie w związku z pozapalnym włóknieniem miąższu, ponieważ uszkodzone fragmenty nie ulegną regeneracji. Pamiętajmy, że zwykle po ciężkich zapaleniach płuc, niezależnie od przyczyny, pozostają trwałe szkody; nie mówiąc o gruźlicy, która powoduje rozległe zmiany.

Czy osoba wyleczona z COVID-19 może zarazić się powtórnie?

Z danych, którymi dzisiaj dysponujemy, oraz z odpowiedzi serologicznej na tego typu zakażenie wynika, że tym samym typem wirusa prawdopodobnie nie zarazimy się powtórnie przez kolejne 2,5 roku. Zawsze jednak jakaś grupa pacjentów nie odpowiada prawidłowo na zakażenie, bo jest np. w zaawansowanym wieku czy ma marskość wątroby, a poziom przeciwciał w ich organizmie utrzymuje się krócej. Oni mogą zachorować szybciej. Nie wiemy też, czy SARS-CoV-2 będzie mutował. W przypadku grypy powstają przeciwciała przeciwko temu typowi wirusa, którym dana osoba się zaraziła. Problem w tym, że grypa co roku zmienia profil genetyczny. W przypadku eboli mamy pięć podtypów, z czego jeden nie jest patogenny. Od tego, jak w przyszłości będzie się zachowywał SARS-CoV-2, w dużym stopniu zależy możliwość nabycia odporności populacyjnej.

Na początku epidemii mówiono, że SARS-CoV-2 chociaż szybko się rozprzestrzeni, to ma stosunkowo niską śmiertelność. Czy dzisiaj, po doświadczeniach z Włoch, gdzie umarło tysiące ludzi, jest to nadal aktualne?

Śmiertelność z powodu tego koronawirusa utrzymuje się na poziomie ok. 2 proc. W grupie ryzyka są głównie osoby starsze, z chorobami współistniejącymi i obniżoną odpornością. Dotychczasowe doświadczenia nie zmieniły tych statystyk. Oczywiście pojawiają się doniesienia o śmierci

młodych osób, które wcześniej nie chorowały. Ale nie wiemy, czy np. nie miały niezdiagnozowanych schorzeń albo osłabionej odporności po przebytej infekcji niewywołanej koronawirusem. Prawdopodobnie ostatecznie więcej osób umrze z powodu zaniechań i dysfunkcji ochrony zdrowia wywołanej epidemią niż na COVID-19. Dzisiaj duży odsetek pacjentów z chorobami przewlekłymi nie otrzymuje leczenia w pełnym zakresie. Weźmy za przykład szpital, w którym pracuję – wcześniej zajmowaliśmy się wieloma chorobami zakaźnymi z ukierunkowaniem na AIDS i choroby wątroby. Dziś chociaż terapie nie są przerywane, a stosowanie leków jest przedłużane, to część zabiegową i szczegółową diagnostykę musimy odłożyć w czasie, bo personel medyczny jest zajęty koronawirusem, a szpital został przemianowany na placówkę leczącą COVID-19. Chorym trudniej też zacząć terapię, ponieważ działanie poradni specjalistycznych jest ograniczone.

Co czeka nas w przyszłości? Coraz częściej mówi się, że SARS-CoV-2 zostanie z nami na długie miesiące, jeśli nie na lata.

Tego do końca nie wiemy. Wirus SARS z 2002 r. zniknął po kilkunastu miesiącach od pojawienia się. Scenariusze mogą być różne. Dzisiaj najbardziej prawdopodobny wydaje się taki, że faktycznie SARS-CoV-2 się utrwali, ale z czasem nie będzie tak dużych transmisji zakażeń. Pewna część społeczeństwa nabierze odporności populacyjnej. Mniej zachorowań będzie też wiosną i latem, ponieważ w klimacie umiarkowanym choroby infekcyjne przenoszą się głównie w okresie jesienno-zimowym. Oczywiście można zachorować na grypę w sierpniu, ale takie przypadki są bardzo rzadkie. Dlatego liczę na taką wersję wydarzeń, że kiedy zrobi się cieplej, wirus zwolni tempo szerzenia się. Oczekujemy też szybkiego wprowadzenia szczepionki na SARS-CoV-2 oraz leków na COVID-19. Ale pamiętajmy, że scenariusz może być więcej. Nie wszystko jeszcze wiemy o tym koronawirusie i nie wszystko jesteśmy w stanie przewidzieć. ■

Wirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) jest siódmym poznanym wirusem z rodziny koronawirusów zakażającym człowieka. Do tej grupy należy również wirus SARS-CoV, który wywołał epidemię w latach 2002–2003, oraz wirus MERS-CoV, odpowiedzialny za ostrą chorobę zakaźną zwaną bliskowschodnim zespołem niewydolności oddechowej, opisaną po raz pierwszy w 2012 r. Pozostałe wirusy z tej grupy odpowiadają za łagodne zakażenia układu oddechowego ludzi i zwierząt. SARS-CoV-2 jest wirusem osłonkowym, którego genom stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności złożone z 29 903 nukleotydów, co czyni go jednym z największych wirusów RNA. Cechą charakterystyczną jest „korona” wirusa zbudowana z wystającej na jego powierzchni glikoproteiny S. Glikoproteina S, tworząca „wypustki/kolce” wirusa, warunkuje rozpoznanie receptorów na powierzchni komórki gospodarza i wnikanie wirusa do jej wnętrza. Koronawirusy wykazują tropizm do komórek nabłonkowych wyścielających drogi oddechowe oraz układ pokarmowy. Receptorem, do którego wiążą się cząstki wirusa SARS-CoV-2, jest białko ACE2 (konwertaza angiotensyny II), występujące zarówno u ludzi, jak i nietoperzy, które m.in. reguluje skurcze drobnych naczyń tętniczych i ciśnienie krwi.

Źródło: www.uni.wroc.pl