

KORONAWIRUS

Możliwości i ograniczenia terapii

Możliwości terapii COVID-19 są coraz większe. Ich ograniczenie stanowi czas rozpoczęcia leczenia. Dotyczy to leków przeciwwirusowych, które podane później niż do 5 dni od momentu wystąpienia objawów są nieskuteczne. – *Żadna farmakoterapia nie zastąpi jednak szczepienia* – podkreśla prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak.

– Okazuje się, że u osób po trzech dawkach szczepionki lub dwóch i przechorowaniu możliwa jest neutralizacja wariantu omikron – dodaje prof. Robert Flisiak, kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

– Możliwości się zwiększają, natomiast mamy mocne ograniczenia terapii. Pierwszym jest okno czasowe, które powoduje, że stosowanie leków przeciwwirusowych traci sens – w zasadzie już po piątej dobie od wystąpienia objawów. Wydaje się to logiczne, bo lek przeciwwirusowy ma zastosowanie tylko wtedy, kiedy jest obecny wirus. W praktyce bywa różnie z rozpoczynaniem leczenia. Pokazuje to polska obserwacja z projektu SARSTer, do którego włączyliśmy ponad tysiąc pacjentów, którzy otrzymali remdesiwir przez ostatnie półtora roku, od kiedy lek stał się dostępny w Polsce. W pięciodniowym oknie zmieściło się zaledwie 29 proc. chorych. Taki odsetek otrzymał lek we właściwym czasie. Natomiast aż 40 proc. chorych zaczęło przyjmować go po upływie tygodnia od wystąpienia objawów. W praktyce oznacza to bezcelowość tej terapii – komentuje ekspert.

Na początku był budezonid

– W rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych rok temu pojawił się budezonid ze wskazaniem do stosowania we wczesnym okresie infekcji COVID-19. Chcieliśmy dać lekarzom POZ możliwość wpływu na terapię. Wyniki badań nad celowością jego stosowania tak naprawdę nie są mocno przekonujące. W badaniu rejestracyjnym STOIC wtórny punkt końcowy, jakim był czas do ustąpienia objawów, który warunkował i uzasadniał celowość zastosowania budezonidu, opierał się na samoocenie pacjentów. Polegała ona na pomiarze ciepłoty ciała. Nie jest to mocny punkt końcowy. Jednak moment, kiedy zaczęliśmy rekomendować budezonid, to był czas, kiedy nie było dostępnych żadnych leków, które mogłyby być stosowane w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w początkowym okresie choroby – wyjaśnia prof. Flisiak.

Coraz więcej danych dotyczących stosowania remdesiwiru

Takich możliwości początkowo nie dawał też remdesiwir, pierwszy zarejestrowany lek przeciwwirusowy. – Celowość jego stosowania w badaniach rejestracyjnych



Fot. Archiwum

”

prof. Robert Flisiak:

Możliwości się zwiększają, natomiast mamy mocne ograniczenia terapii.

Pierwszym jest okno czasowe, które powoduje, że stosowanie leków przeciwwirusowych traci sens

– w zasadzie już po piątej dobie od wystąpienia objawów

wykazano wyłącznie u chorych otrzymujących tlenoterapię. A pacjenci otrzymujący tlenoterapię to już pacjenci wymagający hospitalizacji. Nie wykazano w badaniu rejestracyjnym skuteczności remdesiwiru u chorych nieleczonych w warunkach szpitalnych, nieotrzymujących tlenoterapii, a także u tych, którzy wymagali wentylacji mechanicznej lub wysokoprzepływową tlenoterapii. Z tego powodu, że ci chorzy znajdowali się już poza okresem wirucyjnym – tłumaczy prof. Flisiak.

Oceny skuteczności remdesiwiru dokonano we wspomnianym już polskim badaniu obserwacyjnym SARSTer, którego wyniki zostały opublikowane ponad rok temu, gdy jedną z opcji leczenia był lepinawir/ritonawir – i z tym lekiem porównywany

był remdesiwir. – Badane grupy pacjentów były stosunkowo małe, ale udało nam się wykazać, że terapia remdesiwirem, w porównaniu z lepinawirem/ritonawirem, który jest obecnie uznawany w odniesieniu do COVID-19 za praktycznie placebopodobny, skutkuje szybszym o tydzień wypisem ze szpitala lub poprawą kliniczną. Nie wykazaliśmy natomiast istotnej statystycznej różnicy, jeżeli chodzi o zmniejszenie śmiertelności, aczkolwiek trend był zauważalny. Liczba zgonów w grupie pacjentów otrzymujących remdesiwir była o połowę mniejsza niż w grupie leczonej lepinawirem/ritonawirem – mówi ekspert.

– Po roku wróciliśmy do analizy danych z projektu SARSTer już z grupą nie 100 pacjentów otrzymujących remdesiwir, ale 1045. Porównaliśmy ich z analogiczną grupą chorych pod względem ciężkości choroby przy przyjęciu do szpitala, którzy nie stosowali tego leku. Uwzględniliśmy tylko pacjentów, którzy otrzymali kompletną terapię w odpowiednim czasie. Mediana w naszej analizie to 7 dni od wystąpienia objawów. W analizie tak dużej grupy ponownie potwierdziliśmy skrócenie czasu hospitalizacji o tydzień, stwierdziliśmy również istotną redukcję częstości zgonów u osób przyjmujących remdesiwir. Tu już była istotność statystyczna ze względu na większą liczebność badanych grup – dodaje prof. Flisiak.

Później zostały opublikowane wyniki badania PINETREE, w którym remdesiwir podawano dożylnie wyłącznie chorym w warunkach ambulatoryjnych, we wczesnej, wirucyjnej fazie COVID-19. – Wykazano, że ryzyko hospitalizacji związanej z COVID-19 było u leczonych ambulatoryjnie chorych, którzy otrzymywali remdesiwir przez 3 dni, a więc krócej od dotychczas zalecanej 5-dniowej terapii, o 87 proc. mniejsze niż u otrzymujących placebo. Warto także wspomnieć, że z najnowszych badań in vitro wynika, że remdesiwir jest skuteczny wobec wariantu omikron SARS-CoV-2, a hamowanie replikacji rozpoczyna się już przy jego mniejszych stężeniach niż w przypadku wariantu delta, co może korzystnie wpływać na skuteczność tego leku podczas aktualnej fali COVID-19 – komentuje prof. Flisiak.

Ekspert zaznacza, że ograniczeniem stosowania remdesiwiru w warunkach ambulatoryjnych jest dożylna droga podania leku, co w sytuacji niedoboru kadr medycznych

w Polsce ma szczególne znaczenie i sprawia, że wobec możliwości stosowania alternatywnych doustnych leków przeciwwirusowych, np. molnupirawiru, wybór wydaje się oczywisty.

Biorąc pod uwagę wyniki badania PINE-TREE, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) 21 stycznia 2022 r. rozszerzyła możliwość stosowania remdesiwiru także w warunkach ambulatoryjnych u dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 3,5 kg w leczeniu COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu.

Najnowsze leki przeciwwirusowe

Lekiem strictly przeciwwirusowym jest doustny molnupirawir, który już trafił do Polski, na razie w niewielkiej liczbie dawek. Zostały one przeznaczone dla pacjentów onkologicznych – jako tych z największym ryzykiem ciężkiego przebiegu infekcji COVID-19.

– W opinii Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych molnupirawir powinien być stosowany przede wszystkim w lecznictwie otwartym. Jego skuteczność jest udowodniona u osób, które otrzymały go do piątego dnia od wystąpienia objawów – mówi ekspert.

– Od kiedy pojawił się molnupirawir, zaczęliśmy rozmawiać o możliwości skrócenia ścieżki pacjenta tak, by chory mógł dostać lek bezpośrednio od lekarza POZ, bez konieczności wykupienia go w aptece na receptę. Lekarz przeprowadza badanie, wykonuje testy diagnostyczne i od razu może wydać lek, by pacjent otrzymał go w ciągu pierwszych pięciu dni od pojawienia się objawów COVID-19 – tłumaczy prof. Flisiak.

Bardzo duże nadzieje budzi kolejny lek przeciwwirusowy, również doustny, o handlowej nazwie Paxlovid. Jest to preparat przeznaczony dla osób z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, obarczonych ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. – Można stwierdzić, że w sposób istotny zmniejsza w porównaniu z placebo ryzyko hospitalizacji, ale również ryzyko zgonu. W grupie otrzymującej lek niezależnie od tego, czy to było do trzech czy pięciu dni, nie odnotowano zgonów. Jednak tutaj także nie podano go później niż do piątej doby od wystąpienia objawów – mówi prof. Flisiak.

Europejska Agencja Leków (EMA) zaleciła dopuszczenie do obrotu preparatu Paxlovid dla dorosłych, którzy nie wy-

COVID-19

Iwona Kazimierska



magają dodatkowego tlenu i są w grupie zwiększonego ryzyka.

Na początku lutego 2022 r. resort zdrowia poinformował, że: „Minister Zdrowia dąży do zapewnienia polskim pacjentom dostępu do leku Paxlovid. W związku z powyższym od pewnego czasu prowadzone są rozmowy w przedmiotowej sprawie, w tym na szczeblu Unii Europejskiej”. Ministerstwo zastrzegło, że podanie dokładniejszych danych na aktualnym etapie rozmów nie jest możliwe.

Gdy choremu zagraża wejście w stadium burzy cytokinowej

Gdy kończy się okres wirremiczny, chory jest zagrożony wejściem w stadium burzy cytokinowej. – Z tego powodu od początku pandemii zaczęliśmy stosować



prof. Robert Flisiak:

Wyniki badań, na które powołują się zwolennicy amantadyny, opierają się na rzekomym efekcie profilaktycznym obserwowanym w grupach kilkunastoosobowych w dwóch pracach. De facto nie są one nawet badaniami klinicznymi, tylko obserwacją serii kilkunastu przypadków

w Polsce tocilizumab, początkowo trochę na ślepo. Celowość jego zastosowania została potwierdzona w badaniu RECOVERY. Natomiast w kolejnych miesiącach 2020 r. i na początku 2021 r. opublikowaliśmy trzy prace z projektu SARSTer, w których wykazaliśmy punkt przełomowy, w którym tocilizumab odnosi efekt. Chodzi o stężenie interleukiny 6 (IL-6). Znamienne poprawa przeżywalności była obserwowana u chorych ze stężeniem IL-6 powyżej 100 pg/ml. Natomiast gorsza przeżywalność, jeżeli stężenie IL-6 wynosiło poniżej 100 pg/ml. Tocilizumab stosujemy w skojarzeniu z deksametazonem – wyjaśnia prof. Flisiak.

Ekspert przypomina, że tocilizumab jest inhibitorem receptorów IL-6, a ich zablokowanie przez ten lek ogranicza progresję choroby i w wielu przypadkach obserwuje się spektakularną poprawę stanu klinicznego.

W stadium burzy cytokinowej proponuje się również stosowanie baricytynibu, antagonisty kinazy janusowej, ale ważne jest, by ten lek został podany, gdy pacjent wymaga już tlenoterapii wysokoprzepływowej. Wykazano, że tylko w tej grupie pacjentów przynosi pożądany efekt.

Oba leki, tj. tocilizumab i baricytynib, są – jak mówi ekspert – lekami z odzysku. Od lat są stosowane głównie przez reumatologów w leczeniu reumatologicznego zapalenia stawów.

– W swoim czasie WHO zrobiła bardzo źle, ogłaszając, że deksametazon jest pierwszym lekiem o potwierdzonej skuteczności.

Efekt był taki, że doustny deksametazon zniknął z aptek, a lekarze POZ zaczęli masowo włączać go do terapii w początkowej fazie wirremicznej. Tymczasem wiadomo, że włączenie glikokortykosteroidu w aktywnej fazie infekcji może spowodować przedłużenie tej fazy i wywołać niekorzystne konsekwencje. W przypadku deksametazonu w badaniu RECOVERY jednoznacznie wykazano, że największy sens jego stosowanie ma wtedy, gdy pacjent już wymaga wentylacji mechanicznej. Jeżeli potrzebna jest tlenoterapia, to efekt ten jest minimalny. Natomiast u pacjentów niewymagających tlenoterapii obserwowano wręcz efekt szkodliwy – wyjaśnia prof. Flisiak. I dodaje: – Nie rozumiem, dlaczego mimo wieloletniej wiedzy na temat glikokortykosteroidów, próbuje się stosować deksametazon w pierwszym tygodniu choroby, choć ewidentnie korzyści widać dopiero, gdy pacjent jest już w okresie hiperimmunizacyjnym.

Leki, które nie powinny być stosowane

– W Stanach Zjednoczonych szybko przeprowadzono badanie kliniczne, które w jednoznaczny sposób pokazało, że nie ma różnicy między iwermektyną a placebo. Sprawa wydawała się zamknięta, ale ciągle są osoby, które wierzą, że ten lek przeciw pasożytniczy może czynić cuda – mówi ekspert.

– Podobnie jest w Polsce z wiarą w amantadynę, której skuteczność nie została nigdy potwierdzona. Jedyne badanie, przeprowadzone na liczącej się, bo ok.



prof. Robert Flisiak:

Od kiedy pojawił się molnupirawir, zaczęliśmy rozmawiać o możliwości skrócenia ścieżki pacjenta tak, by chory mógł dostać lek bezpośrednio od lekarza POZ, bez konieczności wykupienia go w aptece na receptę

300-osobowej grupie chorych, pochodzącej z Meksyku, udowodniło brak jej skuteczności zarówno u pacjentów w stanie łagodnym, średnim, jak i krytycznym. Wyniki badań, na które powołują się zwolennicy amantadyny, opierają się na rzekomym efekcie profilaktycznym obserwowanym w grupach kilkunastoosobowych w dwóch pracach. De facto nie są one nawet badaniami klinicznymi, tylko obserwacją serii kilkunastu przypadków. Do tego zwolennicy amantadyny powołują się na doniesienia z badań in vitro, teoretycznych, które tak naprawdę mogą udowodnić skuteczność każdego leku przeciwwirusowego, a nawet nie skuteczność, a wpływ na szlaki warunkujące namnażanie wirusa. Wpływ na jeden szlak nie może od razu być przekładany na skuteczność w warunkach klinicznych – tłumaczy prof. Flisiak.

Jak możemy poradzić sobie z omikronem

Ekspert zauważa, że dawka przypominająca szczepienia przeciwko COVID-19 jest szczególnie ważna w momencie pojawienia się wariantu omikron. Jego neutralizacja jest możliwa praktycznie tylko u tych osób, które przeszły pełny cykl szczepień, trój-dawkowy, lub u tych, które przechorowały COVID-19 i zaszczepiły się dwoma dawkami.

– Niestety większość przeciwciał monoklonalnych wydaje się nieprzydatna wobec narastającej liczby zakażeń wariantem omikron. W zasadzie tylko dwa przeciwciała monoklonalne, tj. sotrowimab i jego odmiana VIR-7832, mogą mieć jeszcze zastosowanie przy obecnej dominacji omikronu. Jeżeli chodzi o leki przeciwwirusowe, to zarówno Paxlovid, jak i molnupirawir wykazują wysoką skuteczność, a remdesiwir sprawia wrażenie, jakby był nawet bardziej skuteczny wobec omikronu niż wobec delty – podsumowuje prof. Flisiak. ■

Informacje zamieszczone w tekście przedstawiają stan wiedzy i możliwości terapeutyczne z 17 lutego 2022 r.