

COVID-19 (koronaviruso) infekcijos specifinio gydymo apžvalga

2020-03-23

Doc.dr. Sigita Burokienė, prof.dr. Jolanta Gulbinovič, Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas

Nors daugeliui asmenų COVID-19 sukelia lengvą ar vidutinio sunkumo ligą, tačiau kai kuriems asmenims gali sukelti sunkią ar mirtiną infekciją. Virusas plinta greitai, nepaisydamas valstybių sienų. Šią situaciją sunkina ir tai, kad kol kas nėra nei registruotos vakcinos, nei patvirtino gydymo. Nors daugelis mokslininkų ir farmacinių kompanijų siekia sukurti vakciną ir atlieka vaistų paieškas, tačiau rezultatų nesitikima anksčiau kaip po vienerių ar dviejų metų. Tačiau, atsižvelgiant į patirtį, įgytą gydant SARS, MERS, Ebola infekciją, bandoma gydyti jau esamais vaistais.

Paskelbta duomenų apie įvairių, kitoms ligoms gydyti registruotų vaistų, pvz.: remdesiviro, lopinaviro ir ritonaviro derinio, interferono beta, chlorokvino ir hidroksichlorokvino, azitromicino, tocilizumabo, vartojimą. Deja, dažniausiai tai yra atvejų aprašymai, nekontroliuojami tyrimai, todėl pateikti gydymo rezultatai negali būti laikomi patikimais.

Toliau trumpai apžvelgsime informaciją apie gydymą.

Remdesiviras

Tai naujas nukleotidų analogas, kuris buvo sukurtas kovai su Ebola ir panašiais virusais. Jis sutrikdo viruso replikaciją slopindamas pagrindinį viruso fermentą – RNR priklausomą RNR polimerazę. Praėjusiais metais šio vaisto efektyvumas buvo tirtas Ebolos protrūkio Demokratinėje Kongo Respublikoje metu. Deja, jokio veiksmingumo nestebėta. Tačiau fermentas, kurį veikia vaistas randamas ir kituose virusuose. Nustatyta, kad remdesiviras *in vitro* veikia koronavirusą 2, sukeliantį sunkų ūminį kvėpavimo sindromą (SARS-CoV-2), ir panašius koronavirusus (įskaitant SARS ir MERS-CoV) tiek *in vitro*, tiek tyrimuose su gyvūnais (1, 2).

New England Journal of Medicine žurnale aprašytas gydymo remdesiviru atvejis. Pirmojo JAV diagnozuoto COVID-19 paciento būklė pagerėjo kitą dieną po remdesiviro, paskyrimo. Taip pat aprašytas Kalifornijos paciento atvejis – remdesiviru gydytas pacientas pasveiko, nors buvo baiminasi, kad jis gali neišgyventi. Nors tokie atvejai nuteikia labai optimistiškai, jie negali būti laikomi vaisto efektyvumo ir saugumo įrodymu.

Lopinaviras-ritonaviras

Tai sudėtinis proteazės inhibitorius, gerai žinomas vaistas ŽIV infekcijai gydyti. Tyrimai *in vitro* parodė, kad jis [veikia SARS-CoV](#) (3) bei [veikia MERS-CoV](#) tyrimuose su gyvūnais (4). Nors paskelbta klinikinių atvejų, aprašančių sėkmingą šio derinio vartojimą COVID-19 pacientams, tačiau randomizuotas, atviras vaisto efektyvumo tyrimas nebuvo sėkmingas (5, 6). Tyrime dalyvavo 199 sunkia COVID-19 infekcija sergantys pacientai, ir lopinaviru-ritonaviru. Klinikinio pagerėjimo ar mirštamumo [rodikliai nesiskyrė](#) vartojant lopinaviro-ritonaviro efektyvumas buvo lygintas su standartiniu gydymu (7). Tyrimas parodė, kad mirštamumas 28 dieną tarp grupių nesiskyrė. Deja, tyrimas turėjo nemažai trūkumų, todėl rezultatai turi būti vertinami kritiškai.

Chlorokvinas ir hidroksichlorokvinas

Abu šie vaistai yra gerai žinomi, vartoti maliarijai ir uždegiminėms (autoimuninėms) ligoms gydyti. Chlorokvinas ilgai vartotas maliarijos gydymui ir chemoprofilaktikai, o hidroksichlorokvinas – reumatoidinio artrito, sisteminei raudonakai vilkligei ir odos porfirijai

gydyti. Abu vaistai *in vitro* slopina SARS-CoV, SARS-CoV-2 ir kitus koronavirusus. Nustatyta, kad hidroksichlorokvino antivirusinis poveikis stipresnis (8). Tačiau duomenys yra labai riboti. Manoma, kad vaistai veikia mažindami rūgštingumą endosomose, intraląstelinėse struktūrose, kurias kai kurie virusai gali panaudoti patekimui į ląstelę. Ląstelių kultūrų tyrimai parodė, kad chlorokvinas šiek tiek veikia SARS_CoV-2, bet reikia didelių dozių, kurios gali sukelti toksinių reiškinių.

Rezultatai apie vaistų vartojimą COVID-19 pacientams yra neaiškūs. Kinijos mokslininkai laiške *BioScience* pranešė, kad sėkmingai chlorokvinu gydė daugiau kaip 100 pacientų. Deja, jokių įrodymų nepateikė. PSO skelbia, kad daugiau kaip 20 COVID-19 klinikinių tyrimų buvo vartojamas chlorokvinas ar hidroksichlorokvinas, tačiau rezultatai yra neprieinami. Prancūzijos mokslininkai paskelbė apie 20 COVID-19 pacientų gydymą hidrochlorokvinu ir padarė išvadą, kad vaistas patikimai sumažino viruso kiekį tepinėliuose iš nosies. Tačiau tyrimas nebuvo randomizuotas ir informacijos apie tokią baigtį kaip mirtis neskelbė. Kitas mažas tyrimas skelbė, kad hidroksichlorokvinas vienas ar derinyje su azitromicinu sumažina SARS-CoV-2 RNR aptikimą mėginiuose iš viršutinių kvėpavimo takų lyginant su nerandomizuota kontroline grupe. Deja, klinikinis efektyvumas nebuvo tirtas.

Būtina nepamiršti, kad ir hidrochlorokvinas, ir azitromicinas gali pailginti QT intervalą ir sukelti pavojingų aritmijų.

Tocilizumabas

Šis imunomodulatorius skirtas autoimuninėms ligos gydyti - reumatoidiniam artritui., juvenyliniam reumatoidiniam artritui. Tai rekombinacinis humanizuotas monokloninis antikūnas, interleukino 6 (IL-6) receptorių antagonistas.

Kai kuriems COVID-19 infekuotiems pacientams didesnę grėsmę negu pats virusas kelia jų pačių neadekvatus imuninės sistemos atsakas, žinomas kaip „citokinė audra“ ar hipercitokinis sindromas. Toks atsakas pažeidžia audinius ir galiausiai pražudo žmogų. Šią „audrą“ nuraminti bandoma imunosupresantais, tokiais kaip tocilizumabas, kuris slopindamas interleukino-6 poveikį gali slopinti pernelyg audringą citokinų reakciją.

2020 kovo 20 dieną, PSO pranešė, kad inicijuoja keturių daugiausiai žadančių vaistų globalinį megatyrimą - SOLIDARITY. Šio tyrimo metu bus vertinamas remdesiviro, chlorokvino ir hidroksichlorokvino, ritonaviro ir lopinaviro bei ritonaviro, lopinaviro ir interferono beta derinių, efektyvumas ir saugumas gydant COVID-19 infekciją. Į tyrimą ketinama įtraukti tūkstančius pacientų visame pasaulyje. Pranešama, kad kiti nauji vaistai, pvz., favipiraviras, vaistas gripui gydyti, gali būti taip pat įtraukti į tyrimą.

Į panašų tyrimą Europoje – Discovery – bus įtraukta pacientų iš Prancūzijos, Ispanijos, Jungtinės Karalystės, Vokietijos ir Beneliukso valstybių.

Literatūra

1. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS

Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396)

2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269. Epub 2020 Feb 4.

3. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:147-155.

4. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.

7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020, Mar 18.

8. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.