

## **2020-04-08. Sergančių sunkiomis COVID-19 formomis gydymas pasveikusiųjų plazma (imunoterapija)**

Lietuvoje rengiamasi pradėti naudoti nuo COVID-19 pasveikusiųjų pacientų kraujo plazmą (imuninę plazmą) sunkiai sergantiems COVID-19 pacientams. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Kraujo centras šiam tikslui jau kviečia visus COVID-19 sirgusiuosius ir pasveikusiuosius donuoti kraujo.

Žmonių, pasveikusių nuo COVID-19, plazmoje gali būti antikūnų prieš SARS-CoV-2 virusą, kurie gali būti efektyvūs gydant sunkias COVID-19 formas. Imuninės plazmos paruošimui reikalingas donorų kraujas iš pasveikusiųjų pacientų, kurie gali paaukoti kraują ir 14 dienų laikotarpiu neturėjo jokių simptomų, o Covid-19 tyrimų rezultatai buvo neigiami.

JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino nuo COVID-19 pasveikusiųjų pacientų plazmos naudojimą kritinės būklės pacientų gydymui. FDA sprendimas priimtas kitą dieną po to, kai Niujorko valstijos gubernatorius Andrew Cuomo pareiškė, kad valstijos sveikatos departamentas pradės gydyti kritiškai sergančius pacientus pasveikusiųjų [plazma](#).<sup>1</sup>

### **Ankstesnė patirtis gydant infekcijas**

Pasveikusiųjų plazmos naudojimas infekcinių ligų gydyme nėra naujiena. Šis metodas anksčiau buvo naudojamas tokioms ligoms kaip poliomiėlitas, tymai ir kiaulytė gydyti, 1918 m. gripo epidemijai ir ankstesniems kvėpavimo takų infekcijų protrūkiams, panašioms į COVID-19. Pasveikusiųjų plazma buvo naudota sergančiųjų kitomis kvėpavimo takų infekcijomis, tokiomis kaip H1N1 gripas, sunkus ūminis respiracinis sindromas (SARS) ir Artimųjų rytų respiracinis sindromas (MERS), gydymui.

Pasveikusiųjų plazma ar imunoglobulinai buvo naudoti kaip paskutinė priemonė kritinės būklės pacientams, sergantiems SARS. Keletas studijų parodė trumpesnę hospitalizacijos trukmę ir mažesnę mirtingumą pacientų, gydytų imunine plazma, nei pacientų, kuriems toks gydymas nebuvo taikomas. 2014 metais gydymas plazma, surinkta iš pasveikusiųjų nuo Ebola viruso sukeltos ligos, buvo rekomenduojamas PSO kaip empirinio [gydymo galimybė](#) protrūkių metu<sup>2</sup>.

Hung ir kolegų (2011) aprašytas 2009 metų H1N1 gripo pandemijos metu atliktas prospektyvinis kohortinis klininis tyrimas parodė imuninės plazmos [efektyvumą](#) – pacientams reikšmingai sumažėjo mirtingumo rizika bei virusų kopijų skaičius. [Šalutinio poveikio](#) reiškinių nebuvo<sup>3,4</sup>. Mair-Jenkins ir kolegų (2015) atlikta meta-analizė parodė, kad pacientų, sergančių sunkiomis kvėpavimo takų infekcijų formomis mirtingumas buvo sumažintas skiriant [imuninę plazmą](#) įvairiomis dozėmis, po gydymo nebuvo šalutinių reiškinių ar komplikacijų.<sup>5</sup> Kita meta-analizė, atlikta Luke (2006),<sup>6</sup> išskyrė [aštuonis tyrimus](#), kuriuose aprašyti 1703 pacientų, sirgusių 1918 metų Ispaniškojo gripo pneumonija nuo 1918 iki 1925 m., ir kuriems buvo sušvirkti nuo gripo pasveikusiųjų žmonių kraujo produktai. Meta-analizės rezultatai parodė, kad kraujo produktais gydytų pacientų mirtingumas buvo mažesnis 21% (95% CI 15–27; p <0,001), lyginant su bendru mirtingumo rodikliu.

### **Pirmieji sunkios formos COVID-19 gydymo imunine plazma rezultatai**

2020 m. kovo mėnesį pasirodė pirmieji moksliniai pranešimai apie tokios plazmos naudojimą sunkia COVID-19 ligos forma sergantiems pacientams. Preliminarūs tyrimų duomenys parodė [imuninės plazmos naudą](#) pacientų gydymo rezultatams.<sup>7</sup> Kinijoje aprašytas klinikinis tyrimas, kuomet imuninė plazma buvo perpilta 5 sunkiai sergantiems pacientams su ūmiu kvėpavimo distreso sindromu. 3 pacientai pasveiko ir buvo išrašyti iš ligoninės, kitų dviejų pacientų būklė stabilizavosi. Tyrimą aprašė Kinijos mokslininkas Shen su kolegomis (2020). Tyrimas atliktas infekcinių ligų skyriuje Shenzhen ligoninėje, Kinijoje šių metų sausio 20 – kovo 25 dienomis. Pacientai gavo imuninę plazmą su SARS-CoV-2 specifiniais antikūniais IgG, 10 - 22 dieną nuo hospitalizacijos pradžios. Buvo vertinama kaip keičiasi kūno temperatūra, gyvybinės organų funkcijos (SOFA kriterijai), PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, virusų kiekis, serumo antikūnų titras, biocheminiai kraujo rodikliai, pagalbinių kvėpavimo aparatų ar ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis prieš ir po konvalescentinės plazmos transfuzijos.

Visiems 5 pacientams (amžius 36 - 65 m.) reikėjo dirbtinės plaučių ventilacijos prieš transfuziją, jie taip pat gavo priešvirusinį gydymą ir metilprednizoloną. Po transfuzijos stebėtas pacientų būklės pagerėjimas: kūno temperatūra normalizavosi per tris dienas 4 iš 5 pacientų, gyvybinių funkcijų rodikliai pagerėjo, ūmaus kvėpavimo distreso požymiai išnyko, virusų koncentracija sumažėjo per 12 dienų 4 iš 5 pacientų. Atkreiptinas dėmesys, kad PSO nerekomenduoja skirti sisteminių kortikosteroidų COVID-19 gydymui, išskyrus tam tikrus atvejus.

Kitame, Kinijoje atliktame bandomajame tyrime imuninė plazma buvo taikyta 10 sunkia COVID-19 infekcija sergančių pacientų (amžiaus mediana - 52,5m.). Pacientai gavo po vieną 200 ml imuninės plazmos dozę su neutralizuojančių antikūnų titru didesniu nei 1:640, kartu taikant palaikomąjį gydymą ir antivirusinę terapiją. Imuninė plazma buvo skirta praėjus 11-19 dienų nuo ligos pradžios. Tyrimas atskleidė, kad imuninė plazma buvo saugi ir gerai toleruojama bei pacientų būklės pagerėjimas stebėtas per 3 dienas po plazmos transfuzijų.

Šie nedidelės apimties, nekontroliuojami tyrimai parodė imuninės plazmos naudą, gydant kritinės būklės pacientus, sergančius COVID-19, tačiau dėl mažų tyrimo imčių ir tyrimų dizaino aprašytas imuninės plazmos efektyvumas negali būti vertinamas kaip mokslo įrodymai. Tam turėtų būti atlikti didesnės imties moksliniai randomizuoti klinikiniai tyrimai.

Vienas iš pasveikusiujų plazmos efektyvumo paaiškinimų yra tai, kad pasveikusiujų plazmos antikūnai gali slopinti viruso dauginimąsi ir pagreitinti infekuotų ląstelių pašalinimą. Didžiausia virusų koncentracija būna pirmąją ligos savaitę, o pirminis imuninis atsakas, kuris ir padeda išnaikinti virusą, paprastai susiformuoja 10-14 dieną. Taigi teoriškai turėtų būti didesnis efektyvumas skiriant plazmą ankstyvoje ligos stadijoje. Nors duomenys iš klinikinių tyrimų ir ankstesnės patirties byloja apie pasveikusiujų plazmos naudingumą gydant sunkias virusines infekcijas, tačiau vis dar kyla [abejonių](#) dėl jos naudojimo pradinėje gydymo stadijoje.<sup>9</sup>

Naujausia 27 publikacijų apie pacientų gydymą imunine plazma meta-analizė parodė, kad plazma gali sumažinti mirtingumą sunkių SARS-CoV ir gripo atvejais, ir gali turėti poveikį viruso koncentracijos sumažėjimui ir pacientų sveikatos būklės pagerėjimui (sumažėja karščiavimas, pagerėja kraujo įsotinimas deguonimi ir gyvybinių funkcijų rodikliai), tačiau

visos studijos yra mažos apimties, daugiausiai aprašančios pavienius klinikinius atvejus, nenaudojama kontrolinė grupė, tad tyrimų rezultatų moksliniai įrodymai yra nepakankami.

---

<sup>1</sup> Hixenbaugh M. FDA will allow doctors to treat critically ill coronavirus patients with blood from survivors. NBC News 2020 Mar 24. [www.nbcnews.com/news/us-news/fda-will-allow-doctors-treat-critically-ill-coronavirus-patients-blood-n1167831](http://www.nbcnews.com/news/us-news/fda-will-allow-doctors-treat-critically-ill-coronavirus-patients-blood-n1167831)

<sup>2</sup> WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. <http://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/604045/retrieve> (2014)

<sup>3</sup> IF Hung, KK To, CK Lee, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*, 52 (2011), pp. 447-456. [https://kopernio.com/viewer?doi=10.1093%2Fcid%2Fciq106&token=WzE4ODkwLCIxMC4xMDkzL2NpZC9jaExEMDYiXQ.2DFGo\\_rUFURutRX\\_8PivU-CXODo](https://kopernio.com/viewer?doi=10.1093%2Fcid%2Fciq106&token=WzE4ODkwLCIxMC4xMDkzL2NpZC9jaExEMDYiXQ.2DFGo_rUFURutRX_8PivU-CXODo)

<sup>4</sup> IF Hung, KKW To, CK Lee, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*, 144 (2013), pp. 464-473. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(13\)60521-8/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(13)60521-8/fulltext)

<sup>5</sup> J Mair-Jenkins, M Saavedra-Campos, JK Baillie, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis *J Infect Dis*, 211 (2015), pp. 80-90. <https://academic.oup.com/jid/article/211/1/80/799341>

<sup>6</sup> TC Luke, EM Kilbane, JL Jackson, SL Hoffman Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*, 145 (2006), pp. 599-609. <https://annals.org/aim/fullarticle/729754/meta-analysis-convalescent-blood-products-spanish-influenza-pneumonia-future-h5n1>

<sup>7</sup> Duan K, et al. Convalescent plasma transfusion shows promise for severely ill patients with COVID-19 medRxiv. 2020;doi:10.1101/2020.03.16.20036145. <https://www.healio.com/hematology-oncology/hematology/news/online/%7B75453a03-ea98-4c57-8b50-7997853beabe%7D/convalescent-plasma-transfusion-shows-promise-for-severely-ill-patients-with-covid-19>

<sup>8</sup> Jason Phua, Li Weng, Lowell Ling, Moritoki Egi, Chae-Man Lim, Jigeeshu Vasishtha Divatia, Babu Raja Shrestha, Yaseen M Arabi, Jensen Ng, Charles D Gomersall, Masaji Nishimura, Younsuck Koh, Bin Du, Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2).

<sup>9</sup> Duan K, et al. Convalescent plasma transfusion shows promise for severely ill patients with COVID-19 medRxiv. 2020;doi:10.1101/2020.03.16.20036145. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>