

COVID-19 GYDYMAS IMUNOMODULIATORIAIS

Darija Savinova¹, Augustas Kišonas¹, Mantas Giedraitis², Kipras Medišauskas²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Traumatologijos klinika

Raktažodžiai: Covid-19, imunosupresantai, gliukokortikoidai.

Santrauka

SARS-Cov-2 sukelta pandemija skatino ieškoti Covid-19 gydymo būdų. Ligos progresavimas susijęs su sunkia uždegimine būkle, todėl dauguma tiriamų vaistų yra tiesiogiai ar netiesiogiai susiję su imunosupresijos mechanizmais. Šios integruotos literatūros apžvalgos tikslas – apibūdinti imunosupresinių terapijų taikymo Covid-19 alternatyvas. Mokslinių straipsnių paieška buvo atlikta PubMed duomenų bazėje, kuri apėmė klinikinius tyrimus, susijusius su pirmine imunosupresine terapija ir jos veiksmingumu, kovojant su koronavirusu. Literatūros apžvalgoje pateikiami tyrimai bei rezultatai vertinami kontroversiškai. Atlikti tyrimai su vaistinėmis preparatais rodo teigiamos dinamikos ženklus, gydant pacientus, sergančius sunkia koronaviruso forma, tačiau dalyje šių tyrimų trūksta pakankamos pacientų imties. Atsižvelgiant į šią tyrimą pateiktą analizę, daroma išvada, jog tiriami imunosupresiniai bei imunomoduliaciniai gydymo metodai teikia vilčių, kovojant su Covid-19 infekcija.

Išvadas

Covid-19 yra patologija, kurią sukelia sunkus ūminis respiracinis sindromas, sukeltas viruso, priklausančio *Coronaviridae* šeimai. Tos šeimos koronavirusai sukelia kvėpavimo takų infekcijas. Šiuo metu žinomi septyni koronavirusai, kurių dauguma pasižymi lengva bei besimptomė ligos eiga [1]. Koronavirusai yra teigiamo poliškumo RNR virusai, turintys nukleokapsidę [2]. Šie virusai per virškinamojo trakto bei kvėpavimo takų epitelį gali užkrėsti ir gyvūnus (įskaitant pauksčius), ir žmones [3].

Pirmieji SARS-CoV-2 (Covid-19) atvejai buvo užregistruoti Uhano provincijoje Kinijoje 2019 m. gruodžio pradžioje. SARS-CoV-2 genetinė struktūra yra panaši į SARS, todėl manoma, kad šikšnosparnis buvo tarpinis viruso šeimininkas, tačiau ši hipotezė vis dar nepatvirtinta mokslininkų

[4]. 2020 m. sausio 30 d. Pasaulio sveikatos organizacija paskelbė, kad Covid-19 ligos protrūkis yra tarptautinės svarbos visuomenės sveikatos problema, todėl 2020 m. kovo 11 d. PSO Covid-19 viruso protrūki paskelbė pandemija.

Covid-19 yra kvėpavimo takų infekcija, todėl bendrieji simptomai yra karščiavimas, nuovargis, sausas kosulys, gerklės skausmas ir nosies užgulimas, laikinas uoslės bei skonio praradimas. Šie simptomai gali progresuoti iki ūminio plaučių pažeidimo, pneumonijos ir kvėpavimo nepakankamumo. Plaučių funkcija ligos metu tiesiogiai priklauso nuo citokinų ir chemokinų, todėl dauguma tiriamų bei Covid-19 gydymui naudojamų vaistų yra tiesiogiai ar netiesiogiai susiję su imunosupresijos mechanizmais. Vaistų grupės, naudojamos kovai prieš šį virusą – uždegimo slopinamieji, kortikosteroidai, imunomoduliatoriai, imunosupresantai, net antibiotikai bei antimaliariniai [5].

Tyrimo tikslas – įvertinti kortikosteroidų, egzosomų, hemoperfuzijos, imunomoduliatorių bei imunosupresantų veiksmingumą, gydant pacientus, sergančius Covid-19 infekcija.

Tyrimų medžiaga ir metodai

Buvo atliekama mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei surastų publikacijų analizė. Paieška buvo vykdoma tarptautinėse medicinos duomenų bazėse PubMed, Wiley, Springer. Buvo naudojami raktiniai žodžiai bei jų deriniai: Covid-19, immunosuppressants, glucocorticoids, intensive care, therapy, severe Covid-19, hospitalized, exosome, cytokine, extracorporeal. Šiame darbe pateikiami apibendrinti sisteminės mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Kortikosteroidai. *Metilprednizolonas*. Daugelyje literatūros šaltinių buvo aprašomi metilprednizolono poveikio sergantiems sunkia Covid-19 forma tyrimai dėl šio preparato savybės mažinti uždegimą. Manoma, kad vaistas gali slopinti plaučių pažeidimus ir su jais susijusius simptomus, tokius kaip dusulys, kraujo įsotnimo deguonimi sumažė-

jimas, padidėjęs citokinų išsiskyrimas [6].

Pacientų, metilprednizoloną vartojusių kartu su standartiniu gydymu (hidroksichlorokvino sulfatu, lopinaviru ir naproksenu), būklės gerėjimo laikas buvo žymiai trumpesnis, palyginti su pacientais, kurie vartojo metilprednizolono monoterapiją. Po trijų gydymo dienų metilprednizolono grupės pacientų buvo aukštesnis deguonies išsotinimo lygis kraujyje, optimalus širdies susitraukimų dažnis ir žemesnė kūno temperatūra. Šį scenarijų gali paaiškinti sumažėjęs IL-6 (interleukino – 6), priešuždegiminio citokino kiekis metilprednizolono grupėje. Įrodyta, kad invazinės ventiliacijos reikėjo žymiai rečiau pacientams, gydomiems metilprednizolonu [7].

Literatūroje yra duomenų, kad kortikosteroidą vartojančių pacientų grupėje mirtingumas buvo didesnis, nei grupėje, kuri jo nevartojo [8]. Manoma, kad tai gali būti tiesiogiai susiję su kortikosteroidų sukeltomis komplikacijomis, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, kurių imuninė sistema nėra tokia stipri, lyginant su jaunesnio amžiaus asmenimis [9]. Kita dažna komplikacija, vartojant kortikosteroidus - padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, siejamas su didesniu nutukusių pacientų mirtingumu [10]. Be to, limfocitų dažnis išliko mažas vaisto vartojimo laikotarpiu, o tai didina superinfekcijos riziką.

Alternatyvūs citokinų audros tarpininkai. *Egzosomos ir hemoperfuzija.* Pacientams, sergantiems sunkia Covid-19 infekcija, padidėja priešuždegiminių citokinų kiekis plazmoje, o tai gali sukelti citokinų audrą. Imuninių ląstelių infiltracija į plaučius sukelia alveolių destruktiją, kuri kliniškai pasireiškia kvėpavimo nepakankamumu. Egzosomos yra biologiniai veiksniai, gauti iš kaulų čiulpų kamieninių ląstelių. Šios medžiagos yra parakrininiai ir endokrininiai mediatoriai, galintys sumažinti uždegiminius reiškinius. Nustatyta, kad SARS-CoV-2 viruso sukeltas ūminio respiracinio sindromo progresavimas gali būti nutrauktas šių biologinių mediatorių.

Pastebėta, jog taikant šį gydymo metodą, pacientams per keletą gydymo dienų pagerėdavo deguonies slėgio ir įkvėptos deguonies frakcijos santykis, per 48-72 valandas sumažėjo deguonies palaikymo poreikis. Išgyvenamumas buvo aukštas, o gydymas nesukeldavo nepageidaujamų reiškinių [11].

Hemoperfuzija - ekstrakorporinis kraujo filtravimo metodas, kuris suteikia laiko pritaikyti reikalingą gydymą pacientui. Tai gali būti alternatyvi uždegiminių citokinų pašalinimo forma, dažnai minima literatūros šaltiniuose. Pacientų, kuriems po trečiojo ciklo buvo atlikta hemoperfuzija, pagerėjo bendroji būklė: padidėjo periferinis kapiliarinis deguonies prisotinimas ir sumažėjo IL-6 bei CRB titrai, siejami su uždegimo eiga [12].

Imunomodulatoriai. *Gydymas, susijęs su IL-6 – Tocilizumabas.* Tocilizumabas veikia kaip antikūnas, prisijungiantis prie IL-6 receptoriaus, todėl šis vaistas buvo naudojamas

siekiant sumažinti uždegimą, kurį sukelia Covid-19 infekcija [13]. Literatūroje aprašomas tocilizumabo derinimas su metilprednizolonu. Šis gydymas gali pagreitinti kvėpavimo funkcijos atsikūrimą, o tikimybė, kad gydymo eigoje pacientui bus taikoma mechaninė ventiliacija, ženkliai sumažėja. Buvo pastebėta, kad tocilizumabas turėjo teigiamą poveikį karščiavimo ir uždegiminių rodiklių mažėjimui, periferinio kraujo prisotinimui deguonimi, o 75 proc. pacientų nereikėjo deguonies terapijos praėjus daugiau kaip 5 dienoms po gydymo tocilizumabu. Šio tyrimo imtis buvo tik penki sunkios būklės Covid-19 sergantys pacientai, iš kurių du pasveiko, o trys buvo perkelti iš intensyviosios terapijos skyriaus esant gerai prognozei. Nedidelė imtis sunkina šio vaisto gydymo galimybių vertinimą [14].

Gydymas, susijęs su JAK -1 – Ruksolitinibas. Citokinų audra, kuri dažnai gali baigtis mirtimi, išsivysto 5 proc. Covid-19 infekcija sergančių pacientų [15]. Kadangi daugelis citokinų signaliniu keliu susieti su JAK kinazėmis, šių kelių slopinimas ruksolitinibu, siekiant slopinti citokinų gamybą, gali padėti suvaldyti uždegiminį procesą, plaučių audinio pažeidimą SARS-CoV-2 viruso sukeltos infekcijos atveju bei sumažinti pacientų mirtingumą. Tai patvirtina ikiklinikiniai bei klinikiniai duomenys iš kitų ligų, kurios pasižymi audringomis uždegiminėmis reakcijomis [16].

Imunosupresantai. *Gydymas, susijęs su dihidrooratoriaus dehidrogenaze (DHODH) - Leflunomidas.* Leflunomidas yra fermento dihidroorotato dehidrogenazės (DHODH), kuris vaidina svarbų vaidmenį *de novo* pirimidino denukleotidų biosintezėje, inhibitorius. Pirimidino sintezė yra susijusi su genetinės medžiagos dublikacija, taigi ir ląstelių ar virusų dauginimosi procesu. Slopinant DHODH, leflunomidą gali sumažinti SARS-CoV-2 viruso genomo replikacijos greitį užkrėstose šeiminko ląstelėse [17].

Manoma, kad leflunomidu gydomi pacientai sveiko ir pašalina virusą iš organizmo greičiau, nei tie, kurie nevartojo vaisto. Tai patvirtino pacientams atliktos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT). Krūtinės ląstos KT sumažėjo „matinio stiklo“ sritys plaučiuose, nors leukocitų ir limfocitų skaičius abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė [18].

Išvados

1. Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo analizuojamas gydymas kortikosteroidais, terapijos naudojant egzosomas ir hemoperfuziją, tocilizumabą, parodė, jog deguonies prisotinimo kraujyje lygis žymiai padidėjo ir mechaninė ventiliacija buvo taikoma rečiau. Šie teigiami rezultatai buvo nustatyti kartu su sumažėjusiais uždegiminiais rodikliais, tokiais kaip IL-6, CRB [19].

2. Teigiama dinamika buvo stebima naudojant ir ruksolitinibą bei leflunomidą, tačiau siekiant tiksliau išsiaiškinti

šių vaistų naudą, reikėtų atlikti daugiau klinikinių tyrimų su pakankama imtimi [20].

3. Kortikosteroidus vartojusių nutukusių kritinės būklės pacientų mirtingumas buvo didesnis dėl vaistų sukeltamų šalutinių reiškinių.

Literatūra

- Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* 2020;50(SI-1):549-556. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-127>
- Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses* 2017;149-58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>
- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* 2021;23(2):e3303. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, Majumder AA, Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(12):1201-1211. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>
- Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, Santus P, Harari S, Scala R, Lanini S, Vertui V, Oggionni T, Caminati A, Patruno V, Tamburrini M, Scartabellati A, Parati M, Villani M, Radovanovic D, Tomassetti S, Ravaglia C, Poletti V, Vianello A, Gaccione AT, Guidelli L, Raccanelli R, Lucernoni P, Lacedonia D, Foschino Barbaro MP, Centanni S, Mondoni M, Davi M, Fantin A, Cao X, Torelli L, Zucchetto A, Montico M, Casarin A, Romagnoli M, Gasparini S, Bonifazi M, D'Agaro P, Marcello A, Licastro D, Ruaro B, Volpe MC, Umberger R, Confalonieri M. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(10):ofaa421. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>
- Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, Najafzadeh SR, Farhadi E, Jalili N, Esfahani M, Rahimi B, Kazemzadeh H, Mahmoodi Aliabadi M, Ghazanfari T, Sattarian M, Ebrahimi Louyeh H, Raeeskarami SR, Jamalimoghadamsiahkali S, Khajavirad N, Mahmoudi M, Rostamian A. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020;56(6):2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
- Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(4):289-94. <https://doi.org/10.1097/00004836-200110000-00006>
- Kaiser FE, Doe RP. Steroid use in the elderly. Guidelines for avoiding adverse effects. *Postgrad Med* 1984;76(1):65-8,72-4. <https://doi.org/10.1080/00325481.1984.11698664>
- Gagliardi L, Le Jeune C. Corticothérapie et diabète [Corticosteroids and diabetes mellitus]. *Presse Med* 2012;41(4):393-9. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.01.008>
- Gupta A, Kashte S, Gupta M, et al. Mesenchymal stem cells and exosome therapy for COVID-19: current status and future perspective. *Human Cell* 2020;33:907-918. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00407-w>
- Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, Ricci Z, Rimmelé T, Reis T, Ostermann M. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif* 2021;50(1):17-27. <https://doi.org/10.1159/000508125>
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20):10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- West TA, Malik S, Nalpanitidis A, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 pneumonia: Case series of 5 Australian patients. *Int J Rheum Dis* 2020;23: 1030- 1039. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13913>
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(1):250-256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Yeleswaram S, Smith P, Burn T, Covington M, Juvekar A, Li Y, Squier P, Langmuir P. Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment. *Clin Immunol* 2020;218:108517. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108517>
- Luban J, Sattler RA, Mühlberger E, Graci JD, Cao L, Weetall M, Trotta C, Colacino JM, Bavari S, Strambio-De-Castillia C, Suder EL, Wang Y, Soloveva V, Cintron-Lue K, Naryshkin NA, Pykett M, Welch EM, O'Keefe K, Kong R, Goodwin E, Jacobson A, Paessler S, Peltz SW. The DHODH inhibitor PTC299 arrests SARS-CoV-2 replication and suppresses induction of inflammatory cytokines. *Virus Res* 2021;292:198246. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198246>
- Hahn F, Wangen C, Häge S, Peter AS, Dobler G, Hurst B, Julander J, Fuchs J, Ruzsics Z, Überla K, Jäck HM, Ptak R, Muehler A, Gröppel M, Vitt D, Peelen E, Kohlhof H, Marschall M. IMU-838, a Developmental DHODH Inhibitor in Phase II for Autoimmune Disease, Shows Anti-SARS-CoV-2 and Broad-Spectrum Antiviral Efficacy In Vitro. *Viruses* 2020;12(12):1394. <https://doi.org/10.3390/v12121394>
- Li Y, Liu S, Zhang S, Ju Q, Zhang S, Yang Y, Wang H. Current treatment approaches for COVID-19 and the clinical value of transfusion-related technologies. *Transfus Apher Sci* 2020;59(5):102839. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102839>

-
20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>

**IMMUNOMODULATORY THERAPY FOR COVID-19:
A LITERATURE REVIEW**

D. Savinova, A. Kišonas, M. Giedraitis, K. Medišauskas

Keywords: Covid-19, immunosuppressants, glucocorticoids.

Summary

The current pandemic situation, provoked by the SARS-Cov-2, has stimulated the search for medical treatment against Covid-19. Whereas the disease progression is related to the severe inflammatory condition, most of the drugs studied are directly or indirectly

involved in immunosuppressive mechanisms. The aim of this integrated literature review - describe the alternatives of immunosuppressive therapy application to Covid-19. The research was conducted using the PubMed database, which included clinical trials related to primary immunosuppressive therapy and its efficacy in tackling coronavirus. The clinical trial research and results presented in the literature review are evaluated controversially - the clinical trials with drugs reveal positive dynamic signs in the treatment of patients with the severe form of coronavirus, however, insufficient sample size could be seen as the research limitation. Finally, considering the analysis presented in this study, it is concluded that the immunosuppressive and immunomodulatory treatment therapies can be promising in the fight against Covid-19 infection.

Correspondence to: darija.savinova@gmail.com

Gauta 2021-06-01
