

Post-COVID-19 plúcna fibróza a možnosti jej liečby

Štefan Laššán¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Pandémia vyvolaná novým koronavírusom SARS-CoV-2 predstavuje globálnu hrozbu pre zdravie svetovej populácie. Najčastejšou príčinou hospitalizácie kvôli ochoreniu COVID-19 je intersticiálna pneumónia, ktorá môže byť komplikovaná rozvojom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS). Sledovanie pacientov po prekonaní pneumónie v dôsledku COVID-19 poukazuje na významnú redukciu difúznej kapacity pľúc spojenú s fibrotickými zmenami v pľúcnom parenchýme, čo sa odzrkadľuje v ich nepriaznivej prognóze. Preto sú dlhodobé následky ochorenia COVID-19 kľúčové. Rizikové faktory, histopatologické charakteristiky a prevalencia, ako aj manažment post-COVID-19 pľúcnej fibrózy sú zatiaľ nedostatočne objasnené. V našom prehľade sa venujeme aj patobiologickým mechanizmom a možným prediktorom vedúcim k rozvoju fibrotickej prestavby pľúc. Potenciálne sa v terapii môžu uplatniť antifibrotiká, dlhodobejšie liečebné režimy s kortikosteroidmi, iné protizápalové a imunosupresívne lieky, spironolaktón, azitromycín spolu s ďalšími inovatívnymi liečivami vo vývoji.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, intersticiálna pneumónia, post-COVID-19 pľúcna fibróza, antifibrotiká.

COVID-19 and the lung: from interstitial pneumonia to pulmonary fibrosis

The novel coronavirus-induced disease led to a pandemic that poses a global threat to human health. The most common cause of hospitalisation for COVID-19 is interstitial pneumonia that may be complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The monitoring of patients who have recovered from COVID-associated pneumonia demonstrates that the significant reduction in diffuse lung capacity and associated fibrotic signs in the lung parenchyma are factors associated with a negative prognosis. Thus, the long-term consequences of COVID-19 appear crucial. Risk factors, histopathological characterization, prevalence, and management of post-COVID-19 pulmonary fibrosis are poorly understood. This review addresses underlying pathobiological mechanisms and the possible predictors which might lead to the development of fibrotic lung remodeling. Potential therapeutic modalities include anti-fibrotic drugs, prolonged use of corticosteroids, other anti-inflammatory and immunosuppressive drugs, spironolactone, azithromycine, with further multiple novel compounds under investigation.

Key words: SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, post-COVID-19 pulmonary fibrosis, anti-fibrotic drugs.

Úvod

Pandémia COVID-19 vyvolaná novým druhom koronavírusu SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), ktorý bol prvýkrát izolovaný v čínskom Wuhane (provincia Hubei) v decembri 2019 (1), je najväčšou výzvou z pohľadu nielen verejného zdravia, ale aj sociálnych či ekonomických dopadov na svetovú populáciu. Svetová zdravotnícka organizácia vyhlásila dňa 30. januára 2020

stav globálnej zdravotníckej núdze a 11. marca 2020 vyhlásila celosvetovú pandémiu (2, 3). Ochoreniu podľahlo od začiatku pandémie vo svete viac ako 6,2 milióna obyvateľov (4) a počet obetí na Slovensku čoskoro prekročí 20 tisíc (5).

Skúsenosť z reálnej praxe nám ukázala, že klinické dopady ochorenia COVID-19 vykazujú vysokú inter- a intra-individuálnu variabilitu, ktorá závisí od množstva faktorov súvisiacich

s priebehom ochorenia a charakteristikami pacienta. Hoci sa podarilo za obdobie od prepuknutia pandémie vďaka bezprecedentnej snahe v oblasti výskumu a vývoja postupov v oblasti prevencie a liečby dosiahnuť veľké pokroky, mortalita v dôsledku COVID-19 je stále neprijateľne vysoká, najmä v ohrozených skupinách obyvateľstva.

Ochorenie COVID-19 vedie k rozvoju celého spektra respiračných následkov s extrémne

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):101-107

Článok prijatý redakciou: 18. 5. 2022

Článok prijatý k publikácii: 19. 9. 2022

vysokou incidenciou pneumónie a syndrómu akútnej respiračnej tiesne (6). Kľúčový význam v priebehu ochorenia má u každého jednotlivca kvalitatívna a kvantitatívna stránka jeho imunitnej odpovede, ktorá môže viesť k efektívnej imunitnej odpovedi, ale aj k úniku alebo neadekvátnej odpovedi. Nastupuje dynamický stav s variabilným imunofenotypom v čase, kde sa prelína systémový zápal (hypercytokinémia) vystupňovaný niekedy až do tzv. cytokínovej búrky a syndrómu aktivovaných makrofágov s imunoparalýzou zvyšujúcou náchylnosť na sekundárne infekčné komplikácie (7). V nadväznosti na akútnu fázu COVID-19 sa totiž stretávame okrem abnormalít s tendenciou k spontánnej regresii, často aj s chronickým pľúcny poškodením, osobitne v oblasti pľúcneho interstícia. **Post-COVID-19 pľúcna fibróza možno charakterizovať ako prítomnosť perzistujúcich fibrotických zmien v CT obraze po prekonaní akútnej fázy ochorenia, akými sú narušenie architektониky pľúc, parenchymatózne pruhy, opacity charakteru mliečneho skla alebo retikulácie, trakčné bronchiektázie a honeycombing (tzv. obraz medových plástov). Tieto štrukturálne zmeny sa odrážajú spravidla aj v poškodení pľúcnych funkcií (8).**

Post-COVID-19 pľúcna fibróza

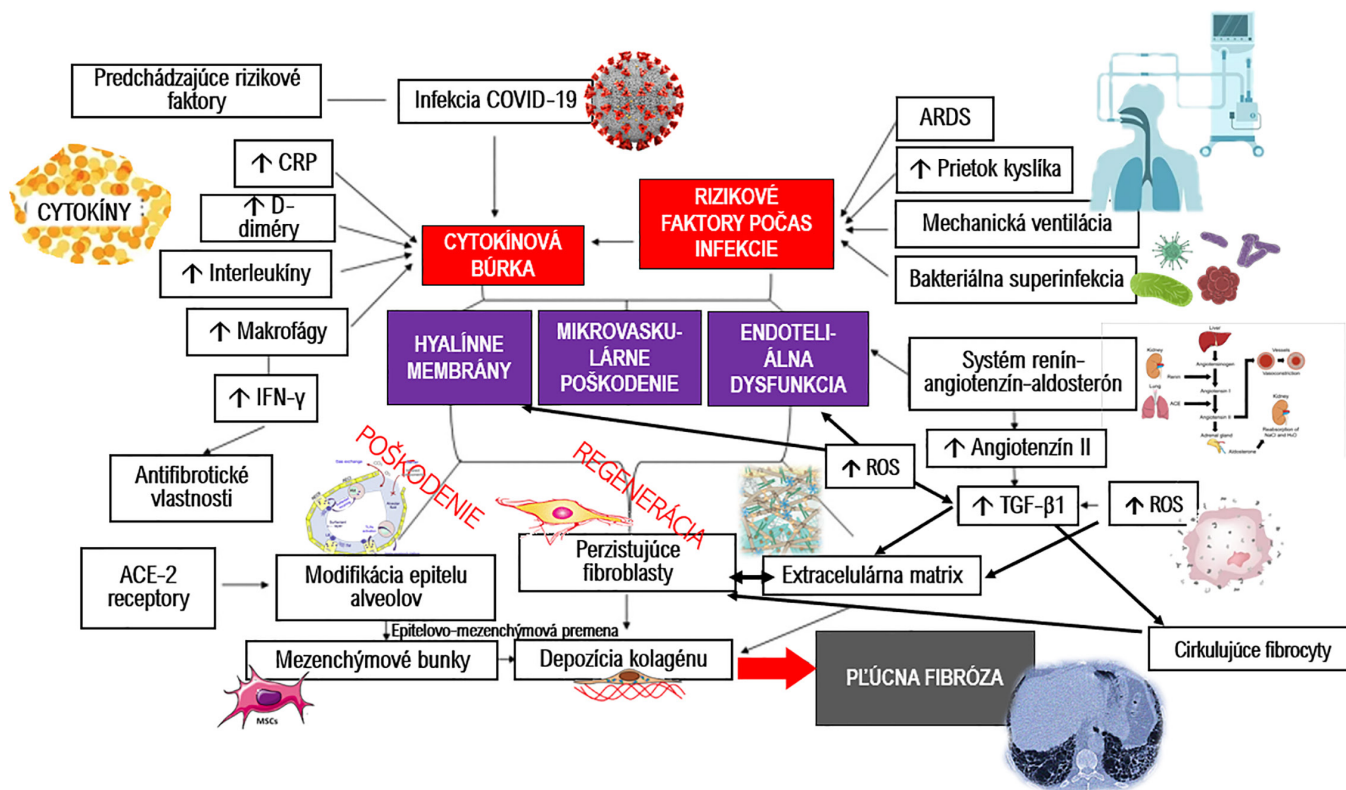
Intersticiálne pľúcne abnormality v nadväznosti na ťažké postihnutie pľúc rôznej etiológie s rozvojom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS) sú známou komplikáciou už z éry pred pandémiou COVID-19 (9). U pacientov s potvrdenou infekciou SARS-CoV (Severe-Acute-Respiratory-Syndrome coronavirus) alebo MERS-CoV (Middle-East-Respiratory-Syndrome coronavirus) sa pri ukončení hospitalizácie rádiologicky potvrdili fibrotické zmeny v pľúcach rôzneho rozsahu. Takéto nálezy spolu s narušenými pľúcnymi funkciami a dopadom na zdravotný stav pretrvávali u časti z nich aj po dvoch rokoch sledovania (10, 11). Dokonca u 4 % pacientov vyústil ťažký priebeh vírusovej pneumónie spôsobenej SARS-CoV do rozvoja pľúcnej fibrózy, ktorej následky sú zreteľné aj po 15 rokoch od primárnej infekcie (12). V kontexte skúseností s dopadom nedávnych epidemických vzplanutí vyvolaných koronavírusmi SARS a MERS existuje predpoklad, že aj ťažká respiračná forma ochorenia COVID-19 môže v citlivej skupine pacientov viesť k podobným následkom (6).

Patofyziologické mechanizmy vedúce k rozvoju post-COVID-19 pľúcnej fibrózy sú pravdepodobne založené na neskej auto-

imunitnej odpovedi spustenej infekciou SARS-CoV-2 v prostredí cytokínovej (a oxidačnej!) búrky, dysregulácie systému renín-angiotenzín-aldosterón a ventilačným režimom indukovaného poškodenia pľúc. Ako ďalší prispievajúci faktor sa uplatňujú aj nozokomiálne, tzv. ventilátorové superinfekcie (9, 13). Z celulórných elementov zohrávajú úlohu najmä makrofágy, bunky endotelu, alevolárne epiteliu a fibroblasty pochádzajúce z epiteliálno-mezenchýmovej premeny, poolu rezidentných pľúcnych fibroblastov a fibrocytov prenikajúcich z krvného riečiska. Celý proces nadobúda charakteristiky abnormalnej reparatívnej odpovede pľúc na multifaktoriálne poškodenie s vytvorením profibrotického prostredia, ktoré podporuje narastajúca akumulácia celulórných a necelulórných štrukturálnych elementov fibrotického tkaniva (fibroblastov, myofibroblastov a extracelulárnej matrix) – **obrázok 1** (8).

Približne u jednej tretiny pacientov je možné pozorovať pri prepustení z nemocnice po ťažkom priebehu akútnej fázy COVID-19 fibrotické lézie v pľúcach. U polovice z tejto skupiny pacientov nachádzame zníženie difúznej kapacity pľúc a asi u jednej štvrtiny zníženie pľúcnych objemov – celkovej kapa-

Obr. 1. Mechanizmy a patogenéza intersticiálneho pľúcneho postihnutia následkom infekcie SARS-CoV-2 (upravené podľa 8)



ARDS – syndróm akútnej respiračnej tiesne; ROS – bioreaktívne formy kyslíka

city pľúc (14, 15). Iné prospektívne sledovanie pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19, ktorí vyžadovali ambulantnú alebo ústavnú liečbu v koncovom zdravotníckom zariadení, ukázalo, že 42 % z nich malo aj po 60 dňoch znížené pľúcne funkcie. Tieto abnormality pretrvávali u 36 % pacientov aj po 100 dňoch. Podiel pacientov so zníženou vitálnou kapacitou pľúc a difúznou kapacitou pľúc po 100 dňoch predstavoval až 22 respektíve 21 % (16). Predovšetkým rádiologické abnormality sú veľmi citlivým ukazovateľom odzrkadľujúcim aktuálny stav a dlhodobé postihnutie pľúcnych funkcií (17). Preto majú vyšetrenia založené na lekárskom ožiarení kľúčovú úlohu v identifikácii intersticiálneho pľúcneho poškodenia aj v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2. Vyšetrenie pľúc počítačovou tomografiou (CT) prináša široké spektrum nálezov, ktoré prechádzajú vývojom od akútnej fázy infekcie až po neskorú patologickú prestavbu pľúc (**tabuľka 1**). Takéto tomografické nálezy pri dlhodobom sledovaní pacientov po prekonaní akútnej fázy COVID-19 spoľahlivo korelujú s funkčnými pľúcnymi abnormalitami (**tabuľka 2**). Napriek vysokému zachytu na konci akútnej fázy COVID-19 však vo väčšine prípadov zrejme dochádza k regresii lézií v čase – s výnimkou tých, ktoré sú prejavom dokonanej ireverzibilnej fibrotickej prestavby (honeycombing, trakčné bronchiectázie) (9). Časový interval od prepuknutia pandémie COVID-19 je síce zatiaľ krátky, ale všetko nasvedčuje tomu, že post-COVID-19 pľúcna fibróza bude komplikáciou 2–6 % prípadov stredne ťažkého a ťažkého priebehu COVID-19, čo predstavuje v rozvinutých krajinách prevalenciu približne 30-násobne vyššiu ako pri typickom modelovom ochorení, idiopatickej pľúcnej fibróze (18). Takýto predpoklad je plne odôvodnený aj na základe databázy početných štúdií, ktoré sledovali pacientov s rôznymi respiračnými infekciami (chrípka, atypické pneumónie), ktoré potvrdili zreteľnú súvislosť medzi vírusom navodeným poškodením pľúcneho tkaniva a rozvojom aberantnej zápalovej odpovede s tvorbou perzistujúcich lézií fibrotického charakteru (19).

Viaceré klinické a laboratórne charakteristiky v priebehu akútnej fázy ochorenia sa prejavili ako potenciálne rizikové faktory pre vývoj post-COVID-19 pľúcnej fibrózy (20). Zo

Tab. 1. Rádiologické nálezy pri vyšetrení pľúc počítačovou tomografiou u pacienta s pľúcnou formou ochorenia COVID-19 (upravené podľa 8)

Akútna infekcia	Post-akútna fáza ochorenia
Opacity charakteru mliečneho skla Retikulárne opacity Konsolidácia parenchýmu Crazy paving (formácie mliečneho skla superimované nad oblasťami so zhrubnutými inter- a intralobulárnymi septami, Halo signs (konsolidácie obkľúčené formáciami mliečneho skla) Reverse halo signs (centrálne opacita charakteru mliečneho skla neúplne obkružovaná denznejšou konsolidáciou) Nodulárne opacity Kavitácie Pleurálny výpotok Zväčšenie lymfatických uzlín	Narušenie architektóniky pľúc Trakčné parenchýmové pruhy Bronchioloektázie Retikulárne opacity Opacities charakteru mliečneho skla Mozaiková atenuácia Honeycombing (obraz medových plástov)

Tab. 2. Funkčné a tomografické abnormality u pacientov s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou (upravené podľa 6)

Post-COVID-19 pľúcna fibróza		
Pľúcne funkcie	Tolerancia fyzickej záťaže	Nálezy pri CT pľúc
DLCO ↓↓ TLC ↓ FEV ₁ ↓	Zníženie záťažovej kapacity VO ₂ ↓ 6MWD ↓	Narušenie architektóniky pľúc, parenchýmové pruhy, trakčné bronchiectázie, retikulárne opacities, mozaiková atenuácia, honeycombing

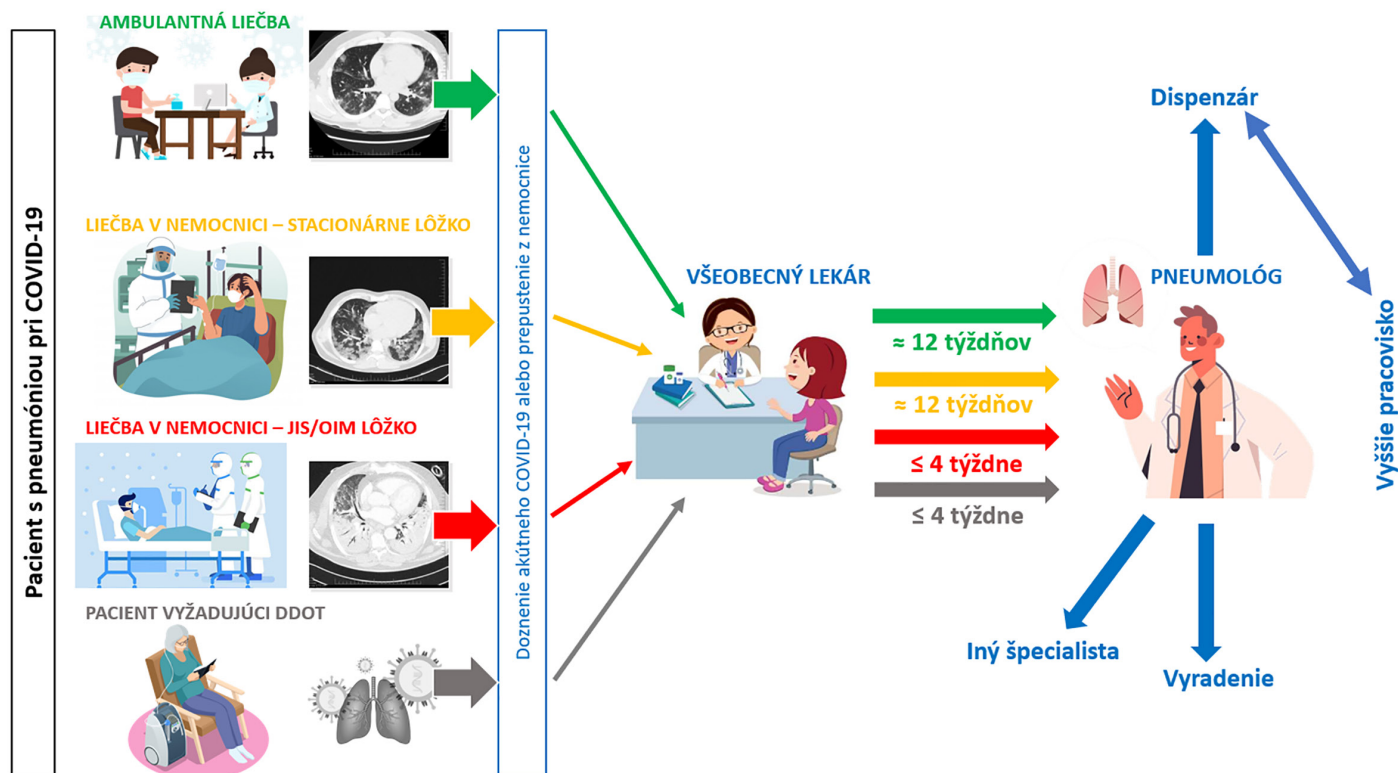
DLCO – difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý; TLC – celková kapacita pľúc; FEV₁ – objem za prvú sekundu úsilného výdychu; VO₂ – vrcholová spotreba kyslíka; 6MWD – 6-minútový test chôdze

sérových biomarkerov by sa najmä v neskoršej fáze infekcie SARS-CoV-2 mohli uplatniť niektoré interleukíny (IL-1, IL-6, IL-10), profibrotické mediátory (TGFβ) alebo glykoproteín podobný mucínu Krebs von den Lungen 6 (KL-6) signalizujúci poškodenie pľúcnych epitelálnych buniek a dobre korelujúci s rozsahom rádiologických zmien (21). Z klinických a demografických charakteristík predstavujú vyššie riziko mužské pohlavie, vyšší vek, aktívne fajčenie, komorbidity (kardiovaskulárne, metabolické diabetes, pľúcne – predchádzajúce ochorenie postihujúce pľúcne interstícium), pretrvávajúca dýchavičnosť, dĺžka hospitalizácie najmä s potrebou intenzívnej starostlivosti, potreba HFNV alebo mechanickej ventilačnej podpory, rozvoj ARDS, závažnosť akútnej infekcie a systémového zápalu (8). Z množstva observačných kohortových štúdií venovanej tejto problematike možno identifikovať ďalšie potenciálne rizikové faktory vo vzťahu k fibrotickej prestavbe pľúc pri infekcii SARS-CoV-2 týkajúce sa priebehu choroby (dlhšie trvajúca horúčka pred hospitalizáciou) alebo ďalšie biomarkery získané analýzou krvi (leukocytóza a neutrofilia, lymfopénia, vysoký pomer neutrofilov k lymfocytom, vysoká hladina D-dimérov, laktát-dehydrogenázy a pod.) (22).

Starostlivosť o pacienta s respiračnými následkami po akútnej fáze ochorenia COVID-19

Dopad dlhodobých následkov ochorenia COVID-19 na respiračný systém viedol Slovenskú pneumologickú a ftizeologickú spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti (SPFS) k vypracovaniu odporúčania týkajúceho sa manažmentu respiračných následkov ochorenia COVID-19 pre všeobecnú ambulantnú zdravotnú starostlivosť a špecializovanú ambulantnú zdravotnú starostlivosť v medicínskom odbore pneumológia a ftizeológia (23). Cieľom tohoto pozičného dokumentu bolo vytvoriť podmienky na poskytovanie účinnej, bezpečnej a nákladovo efektívnej liečby pre pacientov po prekonaní akútnej fázy ochorenia COVID-19. Dokument sa venuje organizácii starostlivosti o pacienta po ťažkom priebehu iniciálnej fázy ochorenia (**obrázok 2**), zhodnoteniu závažnosti stavu v jednotlivých okruhoch, ako aj rozhodovaciemu algoritmu pri indikácii funkčných vyšetrení pľúc. Pre lepšie uchopenie a prehľadnosť cesty pacienta s post-COVID-19 syndrómom s respiračnými prejavmi zaviedla SPFS klasifikáciu po vzore stratifikačnej schémy odporúčanej Českou pneumologickou a ftizeologickou spoločnosťou České lekárske spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně (24).

Obr. 2. Organizácia starostlivosti o pacienta po ťažkom priebehu COVID-19 s respiračným postihnutím (23)



DDOT – dlhodobá domáca oxygenoterapia; JIS/OIM – jednotka intenzívnej starostlivosti/oddelenie intenzívnej medicíny

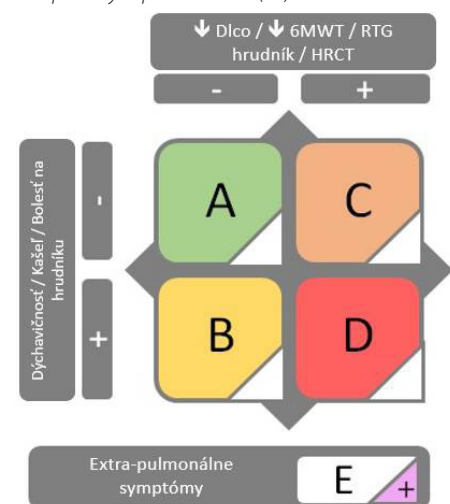
Jedná sa o jednoduchý nástroj, ktorý zdieľa základnú filozofiu napríklad so stratifikačnou / klasifikačnou schémou Chronickej obštrukčnej choroby pľúc podľa iniciatívy GOLD (**obrázok 3**).

Na tomto mieste však musíme zdôrazniť jeden dôležitý aspekt: najlepšou prevenciou post-COVID-19 pľúcnej fibrózy respektíve iných foriem dlhodobého postihnutia pľúc po ochorení COVID-19 je v prvom rade prevencia nákazy, jej ťažkého priebehu (najúčinnnejšie očkovaním) a včasná účinná liečba v závislosti od štádia ochorenia, v súlade s najnovším stavom poznatkov overených medicínou založenou na dôkazoch (25, 26, 27). Aj to je dôvod, pre ktorý SPFS na svojej webovej stránke a v printovej forme pravidelne aktualizuje návrhy klinického manažmentu s dôrazom na farmakoterapiu (28).

V súčasnosti neexistuje jednoznačný konsenzus ohľadne liečby pacienta s intersticiálnym pľúcny postihnutím alebo post-COVID-19 pľúcnou fibrózou. Systémové kortikoidy môžeme považovať za ľahko dostupné liečivá s univerzálnym protizápalovým a imunomodulačným účinkom a dobre známym bezpečnostným profilom, ktoré preukázali užitočnosť pri viacerých intersticiálnych pľúcnych och-

reniach per se (napríklad pri kryptogénnej organizujúcej sa pneumónii, hypersenzitívnej pneumonitíde v akútnom štádiu, niektorých formách tzv. celulárnych nešpecifických intersticiálnych pneumónií a pod.). Ukázalo sa, že kortikoidy môžu spomaliť progresiu pľúcnej fibrózy prostredníctvom zvýšenia hladiny kalveolínu-1 za súčasnej redukcie hladín TNF α , TGF β a PDGF (platelet-derived growth factor) (29). Existujú rôzne prístupy v oblasti kortikoterapie v kontexte fibrotického postihnutia pri COVID-19. Časť odborníkov zaujíma vyčkávací postoj bez aktívnej liečby, iní pristupujú k podávaniu kortikoidov u pacientov s perzistujúcou hypoxémiou po dobu týždňov až mesiacov (30), alebo sa prikláňajú ku včasnej liečbe vysokými dávkami kortikoidov (13). Pretrvávajúce respiračné zlyhanie viac ako 3 týždne od prepuknutia COVID-19 môže ustúpiť aj po pulznej intravenózne kortikoterapii (31). Ako je zjavné, klinická prax priniesla rôzne prístupy. Bez ohľadu na stratégiu však musíme pripustiť, že klinické dáta podporujúce liečbu kortikoidmi u pacientov s intersticiálnymi pľúcny zmenami v dôsledku ochorenia COVID-19 existujú, hoci pochádzajú z množstva rôzne dizajnovaných klinických štúdií. Pozornosť si z ostatného obdobia zaslúžia najmä dve publikované práce.

Obr. 3. Kombinovaná patologicko-funkčná klasifikácia u pacientov s post-COVID-19 syndrómom s respiračným postihnutím (39)



Myall so spolupracovníkmi sledovala účinnosť a bezpečnosť liečby systémovými kortikoidmi po ukončení hospitalizácie u symptomatických pacientov s verifikovanou pneumonitídou pri infekcii SARS-CoV-2. Pacienti užívali prednizón v maximálnej iniciálnej dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer na začiatku 26,6 mg/deň) s rýchlou detračnou schémou počas 3–4 týždňov v závislosti od lokálneho protokolu využívaného pri organizujúcich sa pneumóniách. Popri signifikantnom klinickom a rá-

diologickom zlepšení došlo ku relatívnemu nárastu difúznej kapacity pľúc u liečených pacientov o 31,6 % a úslnnej vitálnej kapacity pľúc o 96 % (13). Do inej, investigátorom iniciovanej open-label randomizovanej klinickej štúdie (publikovanej zatiaľ vo forme tzv. Research Letter) vstúpilo 130 pacientov, ktorí boli 3–8 týždňov po prepuknutí ochorenia COVID-19 dýchaviční s prejavmi manifestnej alebo latentnej respiračnej insuficiencie a s intersticiálnymi abnormalitami postihujúcimi aspoň 20 % pľúcneho parenchýmu pri CT vyšetrení. Účastníci boli zaradení do dvoch skupín líšiacych sa dávkovaním prednizónu. Tzv. vysoko-dávková skupina užívala 40 mg prednizónu denne 1. týždeň, 30 mg denne 2. týždeň, 20 mg denne ďalšie dva týždne a nakoniec 10 mg denne záverečné 2 týždne. Druhá, nízko-dávková skupina užívala rovnako dlhú dobu (6 týždňov) 10 mg prednizónu denne. Medzi obidvomi skupinami sa neprejavil štatisticky významný rozdiel v podiele pacientov s čiastočnou/kompletnou rádiologickou regresiou nálezu, v zmenách funkčných pľúcnych parametrov (úslná vitálna kapacita pľúc), oxygenácie alebo stupňa dýchavičnosti. Obidve skupiny významne profitovali vo všetkých vyššie uvedených primárnych aj sekundárnych cieľoch (32). Pre klinickú prax z toho vyplýva záver, že krátkodobá liečba systémovými kortikoidmi môže byť cestou k rýchlejšiemu zotaveniu po ťažkom priebehu akútnej fázy COVID-19 s dokumentovanými pľúcnymi následkami pri zobrazovacích a funkčných vyšetreniach pľúc. Voľba dávkovacej schémy bude zrejme založená na princípe individuálneho prístupu so zhodnotením aktuálneho klinického stavu, rizík sprevádzajúcich kortikoterapiu a sprievodných komorbidít.

Postavenie dvoch v súčasnosti registrovaných antifibrotík (pirfenidónu a nintedanibu) je potvrdené nielen v liečbe idiopatickej pľúcnej fibrózy, ale svoju účinnosť preukázali aj pri progresívne fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorobách rôznej etiológie (33, 34). Hoci tieto antifibrotiká pôsobia rôznymi mechanizmami, ich klinická účinnosť sa javí ako porovnateľná, a v priebehu liečby spomaľujú progresiu poklesu pľúcnych funkcií približne o polovicu a priemerne predlžujú život pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou o 2,5 roka (6). Predovšetkým univerzálny širokospektrálny zásah do patobiológie

rozvoja fibrotickej prestavby pľúc ich pasuje do postavenia veľmi sľubných liekov aj pre pacientov s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou. Antifibrotický účinok nintedanibu je spojený s inhibíciou pro-fibrotických mediátorov akými sú PDGF (platelet-derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) a TGFβ. Potlačenie profibrotickej signalizácie vedie ku žiaducej inhibícii migrácie, proliferácie a diferenciácie fibroblastov a myofibroblastov spojené so znížením tvorby extracelulárnej matrix (35). Pirfenidón je malá molekula s viacerými nie dosiaľ objasnenými mechanizmami v regulácii profibrotických a prozápalových cytokínových kaskád, ktorými inhibuje popri aktivácii fibroblastov aj syntézu kolagénu a signalizáciu sprostredkovanú centrálnym profibrotickým mediátorom TGFβ (36). Post-COVID-19 pľúcná fibróza zdieľa s idiopatickou pľúcnou fibrózou viaceré spoločné patomechanizmy (37), a preto je využitie obidvoch dostupných antifibrotík jednou z najdiskutovanejších tém. V súčasnosti prebiehajú na celom svete početné klinické skúšania overujúce účinnosť a bezpečnosť nintedanibu a pirfenidónu v rôznych klinických scenároch v súvislosti s pľúcnou formou ochorenia COVID-19, väčšinou v rizikovej skupine s očakávaním progresie fibrotických zmien v pľúcach u symptomatických pacientov. Cieľom je dosiahnuť regresiu lézií v rádiologickom obraze, zlepšiť pľúcne funkčné parametre, záťažovú kapacitu, kvalitu života, stupeň dýchavičnosti, ako aj dokázať prospech v oblasti sekundárnych a exploratívnych ukazovateľov (18).

Overenie účinnosti a bezpečnosti pirfenidónu v podmienkach ťažkého ARDS v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo fibrotického postihnutia pľúc po prekonanej COVID-19 pneumónii je momentálne cieľom troch klinických výskumov registrovaných v databáze clinicaltrials.gov (38). Kazuistické skúsenosti s liečbou pirfenidónom sme získali aj na našom pracovisku Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava. Po 5-mesačnej liečbe pirfenidónom v štandardnom dávkovaní (2 403 mg/deň) sme u 63-ročnej pacientky iniciálne hospitalizovanej pre ťažkú pneumóniu pri potvrdenom ochorení COVID-19 sprevádzanom ťažkou hypoxemic-

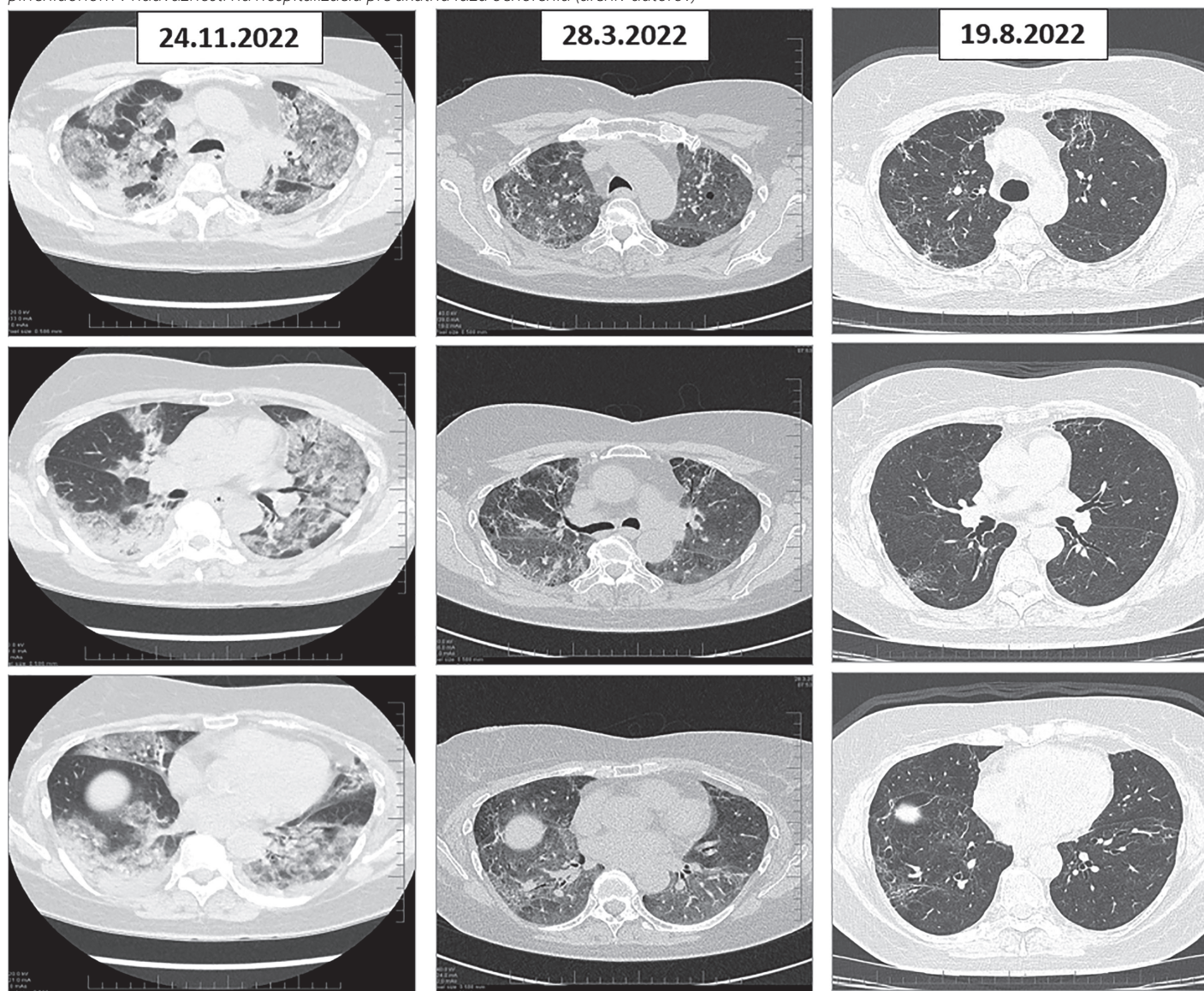
kou respiračnou insuficienciou vyžadujúcou nenivazívnu ventiláciu zaznamenali signifikantný ústup intersticiálnych pľúcnych abnormalít v CT obraze. Tento priaznivý vývoj zaznamenaný pri zobrazovacích vyšetreniach sprevádzala aj normalizácia v artériových krvných plynách, regresia reštrikčnej ventilačnej poruchy a vzostup difúznej kapacity pľúc (transfer faktor) do pásma ľahkej redukcie (Obrázok 4).

Vzhľadom na hroziacu pandémiu post-COVID-19 pľúcnej fibrózy nadväzujúcu na pretrvávajúcu vysokú incidenciu a prevalenciu ochorenia COVID-19, sa v rámci výskumu a vývoja venuje pozornosť celému spektru rôznych potenciálnych liečiv, ktorých prehľad uvádzame v **tabuľke 3**.

Záver

Pandémia spôsobená infekciou SARS-CoV-2 predstavuje stále jednu z najväčších hrozieb pre zdravotný stav svetovej populácie. Okrem skutočnosti, že COVID-19 končí často s obrazom ťažkej pneumónie a ARDS, aj po prekonaní akútnej fázy choroby trpí značná časť pacientov kvôli dlhodobým pľúcny následkom. Obavy budí predovšetkým post-COVID-19 pľúcná fibróza, ktorá už dnes predstavuje nezanedbateľný zdroj morbidít a mortality. Hoci zatiaľ nie je jasné, či sa bude jednať o ďalšie progresívne fibrotizujúce difúzne intersticiálne pľúcne ochorenie, výskum v oblasti prevencie a liečby tejto komplikácie COVID-19 napreduje. Odborné medicínske spoločnosti v celom svete, SPFS nevynímajúc, pripravili klinické odporúčania predovšetkým venované manažmentu a ceste pacienta s podozrením alebo s potvrdením intersticiálnych pľúcnych abnormalít v nadväznosti na infekciu SARS-CoV-2. Okrem primárnej a sekundárnej prevencie (vakcinácia, liečba počas akútnej fázy choroby) prichádza z farmakoterapeutických modalít do úvahy liečba systémovými kortikoidmi, antifibrotikami a spironolaktómom, hoci jednoznačné a všeobecne akceptované klinické odporúčania zatiaľ neboli publikované. Vo vývoji sa nachádza viacero sľubných liečiv, ktoré môžu priniesť prospech nielen pacientom s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou, ale pri liečbe celého spektra difúzných intersticiálnych pľúcnych chorôb.

Obr. 4. Dynamika pľúcnych zmien v CT obraze u pacientky s ťažkým priebehom respiračnej formy COVID-19, u ktorej bola aplikovaná 5-mesačná liečba pirfenidónom v nadväznosti na hospitalizáciu pre akútnu fázu ochorenia (archív autorov)



Tab. 3. Potenciálni kandidáti na farmakologickú liečbu post-COVID-19 pľúcnej fibrózy (9, 18, 40, 41)

Liečivo	Charakteristika
Spironolaktón	Spironolaktón-dependentná up-regulácia adenozinového receptora A2A zohráva dôležitú úlohu v epiteliálno-mezenchýmovej premene. Spironolaktón môže ďalej modulovať prostredníctvom svojich receptorov aj tvorbu extracelulárnej matrix.
Azitromycín	Inhibícia proliferácie fibroblastov, zníženie tvorby kolagénu, zníženie tvorby TGFβ s ním indukovanej stimulácie profibrotických génov, inhibícia signálnych dráh PI3K/AKT a JAK/STAT s ich stimulačným účinkom na fibrotickú prestavbu.
Treamid	Derivát kyseliny dikarboxylovej s protizápalovými a antifibrotickými účinkami. Potláča tvorbu a ukladanie kolagénu a stimuluje regeneráciu endoteliálnych a epiteliálnych buniek.
Deupirfenidón	N-aryl derivát pirfenidónu. Predpoklad vyššej protizápalovej a antifibrotickej aktivity v porovnaní s pirfenidónom.
Kolagén-polyvinylpyrrolidón	Širokospektrálna supresia cytokínovej búrky vrátane komplexného imunomodulačného účinku. Suprimuje tvorbu TGFβ.
Bovhyaluronidáza azoximér	Hyaluronidáza s dlhodobým účinkom s antifibrotickými vlastnosťami vďaka narušeniu tvorby kolagénových vlákien a degradácii glykózaminoglykánov.
Genisteín	Izoflavón získaný zo sóje, ktorého štruktúra je blízka estrogénom (fytoestrogén). Genisteín potláča expresiu NF-κB a c-Myc a priamo indukuje proteíny inhibujúce bunkový cyklus.
Tetrandrín	Prírodný alkaloid získaný z rastliny Stephania tetrandra. Látka má širokospektrálny účinok na reaktívne formy kyslíka, vápnikové kanály a pochody závislé od kaspázy. Pri COVID-19 vykazuje protizápalové, antivírusové účinky a súčasne znižuje depozíciu kolagénu v pľúcach.
Anluhuoxian	Liečivo sa využíva v čínskej medicíne pri liečbe fibrózy pečene – potláča expresiu mRNA pre kolagén typu I a III, blokuje tvorbu matrixovej metaloproteinázy-1 a TGFβ.
Stromálna vaskulárna frakcia buniek (cSVF)	Bunky cSVF pochádzajú z tukového tkaniva a predstavujú heterogénnu populáciu, ktorá má okrem protizápalového a imunomodulačného taktiež aj regeneračné vlastnosti.
Inhibitor chitotriozidázy OATD-01	Chitotriozidáza zvyšuje fibrotickú odpoveď tkanív na TGFβ – preto sa ako sľubný cieľ javí jej blokáda.
PRM-151	Rekombinantná forma sérového amyloidu P.
Pamrevlumab	Protilátka proti CTGF (connective tissue growth factor).
GLPG1690	Autotaxín a inhibitor kyseliny lyzofosfatidovej.

Výsledná kategória (A–D) vychádza z kombinácie nálezu pri objektívnych vyšetreniach (pozitívne nálezy v pravom stĺpci) a subjektívnych symptómov (pozitívne nálezy v dolnom riadku). V prípade, že pacient trpí aj v dôsledku extrapulmonálnych symptómov, tak sa uvedie navyše písmeno „E“.

Významné patologické nálezy v rámci patologického hodnotenia:

- Funkčné vyšetrenie pľúc – difúzna kapacita pľúc (transfer faktor) – DLco < 80 % náležitých hodnôt.
- 6-minútový test chôdze – 6MWT – či iná fyzická záťaž založená na chôdzi či jednoduchom pohybe vedie k poklesu saturácie kyslíka o > 4 % alebo pri absolútnom poklese pod 90 %.
- Patologické nálezy pri zobrazovacích vyšetreniach pľúc: RTG (skigram) hrudníka

(prípadne CT/HRCT pľúc, ultrasonografia pľúc a iné.) nevysvetliteľné inak. Medzi typické nálezy patria opacity charakteru mliečneho skla (periférne, bilaterálne), konsolidácie parenchýmu pľúc s voľným bronchogramom, zhrubnutie interlobulárnych sept, crazy paving, fibrózne pruhy a lineárne opacity, retikulácie, mierne zhrubnutie pleury a nevelké pleurálne výpotky.

LITERATÚRA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
2. WHO1: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [Citované 17.5.2022].
3. WHO2: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Citované 17.5.2022].
4. WHO3: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/> [Citované 9.5.2022].
5. Koronavírus na Slovensku v číslach – Koronavírus a Slovensko (gov.sk). <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cislach/> [Citované 9.5.2022].
6. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020;8:807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3) [Citované 17.5.2022].
7. Hall MW, Joshi I, Ooi EE. Immune Immunomodulation in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Strategic Considerations for Personalized Therapeutic Intervention. *Clin Infect Dis* 2022;74(1):144-148.
8. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med* 2021;15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472> [Citované 9.5.2022].
9. Kumar N, Gupta A, Vardhan H et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: An Update. *J Adv Res Med* 2021;8(2):16-26.
10. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x> [Citované 17.5.2022].
11. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-349. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16 [Citované 17.5.2022].
12. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020;8:8.
13. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC> [Citované 9.5.2022].
14. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55(6):2001217.
15. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;0:1-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215314 [Citované 9.5.2022].
16. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57:2003481. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020> [Citované 17.5.2022].
17. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med* 2013;41(2):445-456.
18. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals* 2021;14:807. <https://doi.org/10.3390/ph14080807> [Citované 17.5.2022].
19. Udwadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India* 2021;38:S41-S47.
20. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? *Indian Journal of Tuberculosis* 2021;3:330-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003> [Citované 9.5.2022].
21. Arnold DT, Donald C, Lyon M, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *PLOSone* 2021;16(4):e0249607. doi: 10.1371/journal.pone.0249607. eCollection 2021 [citované 17.5.2022].
22. Huang W, Wu Z, Chen Z, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect* 2021;82:e5-e7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.027> [Citované 17.5.2022].
23. Laššán Š, Hájková M, Solovič I. Pozičný dokument a spoločné odporúčania hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva sr pre odbor pneumológia a ftizeológie a výboru Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti SLS pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s pľúcnym postihnutím po prekonanom ochorení COVID-19. Dostupné na: https://spfs.sk/images/oznamy2021/post_covid_5-2021.pdf [Citované 17.5.2022].
24. Kopecký M, Skála M, Neumannová K, et al. Poziční dokumenty České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP - Post-COVID syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace. *pneumologie.cz* [online]. 2021. <http://www.pneumologie.cz/upload/1624982759.pdf> [Citované 24.8.2022].
25. Barouch DH. Covid-19 vaccines – immunity, variants, boosters. *N Engl J Med* 2022. DOI: 10.1056/NEJMr2206573 [Citované: 1.9.2022].
26. Mohammed I, Nauman A, Paul P, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Human Vaccines Immunother* 2022;18(1):e2027160. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2027160> [Citované: 1.9.2022].
27. NIH. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> [Citované: 11.8.2022].
28. Laššán Š, Laššánová M. Stručný súhrn navrhovanej ambulantnej a ústavnej farmakologickej liečby ochorenia COVID-19 na Klinike pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava. *Respiro* 2021;19(4):24-67.
29. Yu W, Guo F, Song X. Effects and Mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol* 2017;55:450-455.
30. Kostorz-Nosal S, Jastrzębski D, Chyra M, et al. A prolonged steroid therapy may be beneficial in some patients after the COVID-19 pneumonia. *Eur Clin Respir J* 2021;8:1945186.
31. Segala FV, Sgalla G, Salvati F, et al. Adjunctive corticosteroid treatment for organizing pneumonia in COVID-19 patients with persistent respiratory failure. *Respir Med* 2021;187:106571.
32. Dhooira S, Chaudhary S, Sehgal IS, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J* 2022;59:2102930. DOI: 10.1183/13993003.02930-2021 [Citované 17.5.2022].
33. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole IN-BUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59:2004538. DOI: 10.1183/13993003.04538-2020 [Citované 17.5.2022].
34. Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476-486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3) [Citované 17.5.2022].
35. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of Action of Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434-1445.
36. Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Antoniou KM. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016;11:11-22.
37. Wigén J, Löfdahl A, Bjerrmer L, et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 – The fibrotic link to disease severity. *Respir Med* 2020;2:100023. <https://doi.org/10.1016/j.jymex.2020.100023> [Citované 17.5.2022].
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid+19&term=pirfenidone&cntry=&state=&city=&dist=> [Citované 17.9.2022].
39. Skala M, Svoboda M, Kopecký M, et al. Heterogeneity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. *Virol J*. 2021;18:73. doi.org/10.1186/s12985-021-01546-8.
40. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:1378-1386.
41. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Ruoco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2021;19(2):147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024> [Citované 17.5.2022].