

diologickom zlepšení došlo ku relatívnemu nárastu difúznej kapacity pľúc u liečených pacientov o 31,6% a úsilnej 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 (úsilná 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 antifibrotik (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 TGF β . 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 TGF β (36). Post-COVID-19 pľúcna 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 Univerzitetnej 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 pľúcna fibróza, ktorá už dnes predstavuje nezanedbateľný zdroj morbiditu 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.