

Terapia wziewna – ze szczególnym uwzględnieniem steroidów – w okresie pandemii COVID-19



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński
ORCID
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum
Alergologii, Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej –
Ośrodka Symulacji CMKP
Warszawa

Inhalation therapy – with special emphasis of the use of inhalation steroids during the COVID-19 pandemic

S U M M A R Y

In November 2019 in mainland China new cases of interstitial pneumonia were being reported. All were characterized by a fulminant and potentially lethal course. Resembling pneumonias seen in SARS and MEARS. It was concluded that these patients were attacked by a new viral pathogen, having the ability of infecting people from people. Inhalation therapy is a safe procedure in patients infected with SARS-CoV-2 and comorbidities asthma / COPD. Inhalation therapy may be carried out using pMDI (with spacer) and DPI's. The inhalation chambers (spacers) can only be used in one patient and have to be cleaned after each use. During this COVID-19 pandemic, from the epidemiological point of view the most suitable inhalers are the reservoir multi dose DPI's. During its use the patient only touches the inhaler. Whereas using the single dose (capsule) DPI's the patient should be careful when removing the single capsule from the blister and introducing it into the loading chamber of the inhaler. The patient should also wash their hands before each step in loading the device. The risk of contamination of the capsule before its loading and inhalation is much more serious. It should be emphasized that treatment with inhalation steroids (iCS) should not be interrupted nor terminated in patients infected with SARS-CoV-2 nor in patients with the diagnosis of COVID-19. At the present moment the use of inhalation steroids in treatment of asthma / COPD nor nasal steroids in allergic rhinitis cannot be attributed to exacerbations of COVID-19 pneumonia. It has been demonstrated that sudden cessation of inhalation (nasal) steroids can result in exacerbation of asthma (allergic rhinitis). In an experimental study it has been shown that formoterol and budesonide may inhibit RV infection by reducing the ICAM-1 levels and/or acidic endosomes and modulate airway inflammation associated with RV infections. In another study findings suggest that glycopyrronium, formoterol, and a combination of glycopyrronium, formoterol, and budesonide inhibit HCoV-229E replication partly by inhibiting receptor expression and/or endosomal function and that these drugs modulate infection-induced inflammation in the airway. Inhalation therapy cannot be discontinued. The iCS should be continued in COVID-19 patients with respiratory comorbidities (asthma, COPD and allergic rhinitis). They not only prevent occurrence of exacerbations of asthma / COPD but they also prevent the occurrence of a cytokine storm in the airways the results of SARS-CoV-2 infection.

W listopadzie 2019 roku w Chinach zaczęły pojawiać się przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc o dość burzliwym przebiegu, przypominające te stwierdzone w SARS, wywołanego koronawirusem. Wkrótce okazało się, że obserwowani chorzy zostali zainfekowani, nowym wirusem – dotychczas nieznanym, posiadającym zdolności przenoszenia się między ludźmi. Terapia inhalacyjna jest w zasadzie bezpieczna u chorych na astmę / POChP z współistniejącą infekcją SARS-CoV-2. Powinna być prowadzona przy pomocy pMDI (z komorą inhalacyjną) lub DPI. Komory inhalacyjne powinny być wykorzystywane wyłącznie przez jednego chorego i po każdej inhalacji myte. W okresie pandemii preferowane, z punktu widzenia epidemiologicznego, są DPI rezerwarowe. Chory dotyka wyłącznie inhalatora. Przy korzystaniu z inhalatorów jednorazowych kapsułkowych chory powinien przed każdym pobraniem kapsułki z lekiem i wprowadzeniem do komory ładowania inhalatora myć ręce. Ryzyko kontaminacji w przypadku inhalatorów jednorazowych kapsułkowych jest wyższe. Z całą stanowczością należy podkreślić, że leczenie astmy nie należy przerywać z powodu podejrzenia zakażenia SARS-CoV-2 lub stwierdzenia u chorego COVID-19. W chwili obecnej nie ma żadnego dowodu na związek między stosowaniem wziewnych steroidów stosowanych w leczeniu astmy / POChP oraz alergicznego nieżytu nosa a zaostrzeniem przebiegu COVID-19. Wykazano, że nagłe zaprzestanie stosowania wziewnych steroidów u chorych na astmę sprzyja pojawieniu się jej zaostrzeń. W pracy doświadczalnej stwierdzono, że formoterol i budesonid ogranicza zakażenie rhinowirusem w hodowli komórek nabłonka tchawicy (ludzkiej). Podobne wnioski wykazano w pracy oceniającej działanie glikopirynium, budesonidu i formoterolu. Leki te zmniejszyły replikację koronawirusa HCoV-229E oraz syntezę cytokin przez zakażone komórki z hodowli ludzkich komórek górnych i dolnych dróg oddechowych. U chorych leczonych wziewnie nie należy przerywać leczenia. Wziewne steroidy powinny być kontynuowane, nie tylko zapobiegają pojawieniu się zaostrzeń, ale również zapobiegają pojawieniu się burzy cytokinowej w układzie oddechowym wywołanej zakażeniem SARS-CoV-2, której może towarzyszyć zaostrzenie alergicznego zapalenia.

Słowa kluczowe:
terapia inhalacyjna;
steroidy; SARS-CoV-2,
COVID-19; astma

Key words:
inhalation therapy;
steroids; SARS-CoV-2,
COVID-19; asthma

Pirożyński M.: Terapia wziewna – ze szczególnym uwzględnieniem steroidów – w okresie pandemii COVID-19. *Alergia*, 2020, 1; 4-6



W listopadzie 2019 roku w Chinach zaczęły pojawiać się przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc o dość burzliwym przebiegu, przypominające te stwierdzone w SARS, wywołanego koronawirusem. Wkrótce okazało się, że obserwowani chorzy zostali zainfekowani nowym wirusem, dotychczas nieznanym, posiadającym zdolności przenoszenia się między ludźmi.

Nowy wirus SARS-CoV-2 dotychczas nie był obserwowany u ludzi. Jest blisko spokrewniony z betakoronawirusem stwierdzanym u nietoperzy [1]. Pierwsze doniesienia o pojawieniu się nowego schorzenia zwróciły uwagę na podobny przebieg jak wcześniej występujące w Chinach – SARS oraz na Bliskim Wschodzie MERS. Obie jednostki chorobowe charakteryzujące się obecnością śródmiąższowego zapalenia płuc o burzliwym przebiegu były wywoływane koronawirusami SARS-CoV oraz MERS-CoV.

Nie posiadamy na SARS-CoV-2 naturalnej odporności.

Do zakażenia dochodzi zwłaszcza w ciasnych pomieszczeniach, będących skupiskami dużych grup ludzi. Z wydychanym aerozolem (kichanie, kaszel, mówienie) wirus przedostaje się do dróg oddechowych kolejnych osób. Ta obserwacja przyczyniła się do ograniczania do minimum liczby osób, przebywających w jednym pomieszczeniu, do ograniczania imprez masowych oraz wszelkich zgromadzeń, szczególnie w zamkniętych pomieszczeniach. Zakażenie przenosi się drogą kropelkową, kiedy wdychamy aerozol powstały w czasie głośnego mówienia, śpiewu, krzyku, kichania, kaszlu. Wykazano również wydalanie wirusa drogą pokarmową (wraz z kałem). Zatem dokładne mycie rąk

pozostaje w tej chwili główną metodą zapobiegania transmisji zakażenia [2].

Wykazano, że w przypadku pierwszych zachorowań na COVID – 19 w Europie, zakażenie nastąpiło po kontakcie z bezobjawowymi chorymi przybyłymi z Chin. Obecnie obserwujemy zakażenia nie tylko od chorych przybyłych z regionów o wysokiej zachorowalności, ale również od osób, które w tych regionach nigdy nie były, a doświadczyły jedynie kontaktu z osobami bezobjawowymi lub skąpo objawowymi [3].

Nie wykazano by choroby alergiczne, astma, POChP były czynnikami rozwoju infekcji wywołanej przez SARS – CoV-2 [4].

Objawy kliniczne

Średni okres inkubacji wynosi 5,2 dnia [5]. Choroba początkowo przebiega jak typowe zakażenie górnych dróg oddechowych. U części chorych, u których potwierdzono zakażenie, jej przebieg szybko ewoluuje w kierunku rozwoju ciężkiego (20% zakażonych) oraz zagrażającego życiu schorzenia (5%) [6].

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 może przypominać objawy przeziębienia a także grypy jednak z uwagą na zagrożenie, każdy chory powinien być poddany diagnostyce różnicowej (Tabela 1).

Badania obrazowe wykonane u chorych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2:

- jedynie u niewielkiej grupy nie wykazują żadnych zmian

1
Tab.

Diagnostyka różnicowa pierwszych objawów zakażenia SARS-CoV-2, grypy, przeziębienia, chorób alergicznych [18]

Objawy	COVID-19 Objawy od lekkich po ciężkie	Przeziębienie Powolny rozwój objawów	Grypa Nagły rozwój objawów	Alergie sezonowe Nagły rozwój objawów
Czas trwania	7 – 25 dni	< 14 dni	7 – 14 dni	Kilka tygodni
Kaszel	Częsty (suchy)	Częsty (łagodny)	Częsty (suchy)	rzadki (najczęściej suchy)
Krótki oddech	Czasami	Nie	Nie	Nie (nie dotyczy astmy)
Kichanie	Nie	Częste	Nie	Częste
Katar, utrudniony przepływ przez nos	Rzadko	Często	Czasami	Często
Ból gardła	Czasami	Często	Czasami	Często
Gorączka	Często	Krótki okres	Często	Nie występuje
Zmęczenie	Czasami	Czasami	Często	Czasami
Bóle głowy	Czasami	Rzadko	Często	Czasami (zajęcie zatok przynosowych)
Bóle mięśni	Czasami	Często	Często	Nie występuje
Biegunka	Czasami	Nie występuje	Czasami (dzieci)	Nie występuje

- u większości w zależności od stadium zakażenia obserwujemy w badaniu tomograficznym klatki piersiowej zmiany o typie ogniska matowej szyby, zmiany konsolidujące się obejmujące co najmniej jeden płat
- u większości chorych stwierdza się zmiany obustronne [7]
- zmiany charakteryzuje obwodowe podopłucnowe położenie [8].

Wpływ zakażenia CoV-2 na przebieg chorób współistniejących

Brakuje danych na temat współistniejących chorób u zakażonych wirusem SARS-CoV-2. W pracach z pierwszego okresu rozwoju choroby w Chinach u chorych najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze u 17% chorych, cukrzycę u 8%, choroby układu krążenia (poza nadciśnieniem tętniczym) u 5% a choroby układu oddechowego u 2% chorych [9].

Stosowanie leków wziewnych u chorych na astmę zakażonych wirusem SARS-CoV-2

- **Terapia inhalacyjna jest bezpieczna u chorych na astmę / POChP z współistniejącą infekcją SARS-CoV-2, o ile zachowane zostaną środki ostrożności.**
- Powinna być prowadzona przy pomocy DPI lub pMDI (z komorą inhalacyjną), a jedynie w wyjątkowych sytuacjach przy pomocy nebulizacji
- W okresie pandemii preferowane, z punktu widzenia epidemiologicznego, są DPI rezerwarowe. Chory dotyka wyłącznie zewnętrznej części inhalatora. Przed korzystaniem z DPI myje ręce
- Przy korzystaniu z inhalatorów jednorazowych kapsułkowych chory powinien przed każdym pobraniem kapsułki z lekiem i wprowadzeniem do komory ładowania inhalatora myć ręce.
- Ryzyko kontaminacji w przypadku inhalatorów jednorazowych kapsułkowych jest wyższe.
- Komory inhalacyjne powinny być wykorzystywane wyłącznie przez jednego chorego i po każdej inhalacji myte.

Należy również w tym okresie (pandemii) uważać z stosowaniem nebulizacji. Aerosol wytwarzany w trakcie generacji jak również ten wydmuchiwany przez chorego może stanowić źródło zakażenia otoczenia. Mając to na uwadze należy w okresie panującej pandemii znacznie ograniczyć możliwość kontaminacji otoczenia. Konieczne nebulizacje powinny być prowadzone wyłącznie lekami, a samo urządzenie powinno mieć założony filtr przeciwbakteryjny, przeciw wirusowy ograniczający kontaminację otoczenia chorego [10, 11].

Wykazano, że inhalator zanieczyszczony mikrobiologicznie może być źródłem zakażeń [12].

Stosowanie terapii z zastosowaniem soli fizjologicznej, w celu upłynnienia gęstej wydzieliny zarówno w przypadku górnych jak i dolnych dróg oddechowych, jest w tej grupie chorych niewskazane. Głównie z powodu możliwości kontaminacji otoczenia chorego wirusem SARS-CoV-2.

Z całą stanowczością należy podkreślić, że leczenia astmy nie należy przerywać z powodu podejrzenia zakażenia SARS-CoV-2 lub stwierdzenia u chorego COVID-19.

W chwili obecnej nie ma żadnego dowodu na związek między stosowaniem wziewnych steroidów stosowanych w leczeniu astmy /POChP oraz alergicznego nieżyty nosa a zaostrzeniem przebiegu COVID-19. Udowodniono, że steroidy wziewne to podstawa leczenia astmy niezależnie od stopnia ciężkości [13]. Wykazano, że nagle zaprzestanie stosowania wziewnych steroidów u chorych na astmę sprzyja pojawieniu się jej zaostrzeń. Ponadto wykazano w przeprowadzonej analizie, w grupie w której zaprzestano aplikowania steroidów wziewnych spadek FEV1 o 130 mL, PEF o 18 L/min [14]. U chorych u których rozpoznano stabilną astmę, odstąpienie od stosowania steroidów wziewnych przyczynia się do dwukrotnego wzrostu ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Utrzymanie wziewnej steroidoterapii u chorych zakażonych wirusem SARS-Cov-2 zmniejsza ryzyko wywołania zaostrzenia astmy przez te wirusy, tym samym chroni chorych przed ryzykiem utraty kontroli astmy.

W pracy z 2014 wykazano, że formoterol i budesonid ogranicza zakażenie rhinowirusem w hodowli komórek nabłonka tchawicy (ludzkiej) [15]. Podobne wnioski wykazano w pracy oceniającej działanie glikopirynium, budesonidu i formoterolu. Leky te zmniejszyły replikacje koronawirusa HCoV-229E oraz syntezę cytokin przez zakażone komórki z hodowli ludzkich komórek górnych i dolnych dróg oddechowych [16].

Zatem nie tylko stosowanie formoterolu i budesonidu zgodnie z zaleceniami GINA 2019 zmniejsza ryzyko zaostrzeń, ale według danych doświadczalnych budesonid, formoterol oraz glikopirynium zmniejsza zdolność replikacji koronawirusa w hodowli nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych [15, 16].

U chorych leczonych wziewnie nie należy przerywać leczenia. Wziewne steroidy powinny być kontynuowane, nie tylko zapobiegają pojawieniu się zaostrzeń, ale również zapobiegają pojawieniu się burzy cytokinowej w układzie oddechowym wywołanej zakażeniem SARS-CoV-2, której może towarzyszyć zaostrzenie alergicznego zapalenia [17]. ■

Prace nadesłano
30.03.2020
Zaakceptowano do
druku 31.03.2020

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Hsu LY, Chia PY, Lim JF. The Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Epidemic. *Ann Acad Med Singapore* 2020; 49: 1-3. 2. Jiang F, Deng L, Zhang L et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020. 3. Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382: 970-971. 4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. 5. Bouadma L, Lescuré FX, Lucet JC et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020. 6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. 7. Zhang X, Cai H, Hu J et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020. 8. Xu YH, Dong JH, An WM et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 80: 394-400. 9. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. 10. Jarvis S, Indi PW, Thomas C et al. Microbial contamination of domiciliary nebulisers and clinical implications in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1: e000018. 11. Peckham D, Williams K, Wynne S et al. Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016; 15: 74-77. 12. van Heerden I, van Aswegen H, van Vuuren S et al. Contamination of nebulisers and surrounding air at the bedside of mechanically ventilated patients. *S Afr J Crit Care* 2017; 33: 23-27. 13. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention pobrano z www.ginasthma.org. In: Global Initiative for Asthma 2019. 14. Rank MA, Hagan JB, Park MA et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 724-729. 15. Yamaya M, Nishimura H, Nadine L et al. Formoterol and budesonide inhibit rhinovirus infection and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2014; 52: 251-260. 16. Yamaya M, Nishimura H, Deng X et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020. 17. Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 541-550. 18. Coronavirus (COVID-19): What People With Asthma Need to Know. [portal Asthma and Allergy Foundation of America](http://portal.Asthma and Allergy Foundation of America) 2020.