



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

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

Terapia inhalacyjna w drugiej fali pandemii Covid-19

– czy zmiana zaleceń dotyczących terapii inhalacyjnej

Inhalation therapy in the second wave of the Covid-19 pandemic - or change of recommendations for inhalation therapy

S U M M A R Y

At the beginning of this year, a number of studies as well as recommendations by the WHO, national organizations and societies providing conflicting information on the risk of Covid in the group of asthma / COPD patients as well as on the safety of inhalation therapy during the Covid-19 pandemic were published. Initially, it was considered that inhalation therapy is not allowed or should be limited. Such a position was published, among others, by the Polish Society of Allergology, numerous organizations and associations regarding nebulization, but also steroid therapy. Although many have spoken out against these simplistic and very superficial opinions, many patients terrified by these opinions have stopped using inhalation therapy. These views turned out to be wrong. The medical aerosols (bronchodilators, steroids, mucoregulators, prostanoids, antibiotics and antiviral agents) produced by inhalers are inherently pathogen-free. Their manufacture by manufacturers guarantees sterility. The source of aerosol contamination can only be the patient or caregiver himself. Potentially the greatest danger exists with pneumatic nebulizers. The construction of these nebulizers contributes to the accumulation of the solution/suspension of the drug in the nebulization chamber during the patient's expiration, which favors contamination of the inhaled solution/suspension by the patient. The exhaled solution also promotes the penetration of bioaerosols to the outside, posing a threat to the patient and caregivers. However, nebulization has proved to be safer than other medical procedures associated with an increased risk of infection from the patient. Dry powder multi-dose inhalers (DPI - e.g. Easyhaler) are by far the safest inhalers during the Covid-19 pandemic. Unlike capsule DPI, the patient does not touch the drug that is being inhaled, so the risk of contamination is minimal. Drugs available in multi-dose DPI rarely provoke the patient to cough immediately after inhalation (budesonide, salbutamol, formoterol and others), thus reducing the risk of rapid bioaerosol emission from the airways of the infected patient. Summarizing, in the current phase of the Covid - 19 pandemic inhalation therapy should not be interrupted in patients requiring it. When using drugs in nebulization, all safety rules should be observed. There are no indications to replace nebulization with pMDI. In patients treated with DPI, multi-dose inhalers (e.g. Easyhaler) should be used, safer than single dose (capsule) ones.

Na początku tego roku ukazało się szereg opracowań jak również zaleceń przez WHO oraz narodowe organizacje i towarzystwa przekazujące sprzeczne wiadomości odnośnie ryzyka wystąpienia Covid w grupie chorych na astmę / POChP, jak również odnośnie bezpieczeństwa terapii inhalacyjnej w okresie pandemii Covid-19. Początkowo uważano, że terapia inhalacyjna jest niedozwolona, lub winna być ograniczona. Takie stanowisko opublikowały m.in. Polskie Towarzystwo Alergologii, liczne organizacje i stowarzyszenia odnośnie nebulizacji, ale także steroidoterapii. Choć wielu wypowiedziało się przeciwko tym uproszczonym i bardzo powierzchownym opiniom to wielu chorych przerażonych tymi opiniami zaprzestało korzystania z terapii inhalacyjnej. Stanowiska te okazały się błędne. Medyczne aerozole (bronchodilatatory, steroidy, środki mukoregulujące, prostanoidy, antybiotyki oraz środki przeciwwirusowe) wytwarzane przez inhalatory z założenia są wolne od patogenów. Ich sposób wytwarzania przez producentów gwarantuje sterylność. Źródłem skażenia aerozolu może być jedynie sam chory lub opiekun. Potencjalnie największe niebezpieczeństwo istnieje w przypadku pneumatycznych nebulizatorów. Budowa tych nebulizatorów przyczynia się do gromadzenia roztworu / zawiesiny leku w komorze nebulizacyjnej w trakcie wydechu chorego co sprzyja skażeniu wdychanego roztworu / zawiesiny przez chorego. Również roztwór wydychany sprzyja przedostawaniu się bioaerozoli na zewnątrz, stanowiąc zagrożenie samego chorego oraz opiekunów. Jednak nebulizacja okazała się zabiegiem bezpieczniejszym od innych procedur medycznych powiązanych ze zwiększonym ryzykiem zakażenia od chorego. Wielodawkowe inhalatory suchego proszku (DPI – np. Easyhaler) są zdecydowanie najbezpieczniejszymi inhalatorami w okresie pandemii Covid-19. W przeciwieństwie do kapsułkowych DPI, chory nie dotyka leku, który jest inhalowany, zatem ryzyko skażenia jest minimalne. Leki dostępne w DPI wielodawkowych, rzadko prowokują chorego do napadu kaszlu bezpośrednio po inhalacji (budesonid, salbutamol, formoterol i inne), tym samym zmniejszają ryzyko gwałtownej emisji bioaerozoli z dróg oddechowych zakażonego chorego. Podsumowując, w obecnej fazie pandemii Covid – 19 terapię inhalacyjną nie należy przerywać. Stosując leki w nebulizacji należy zachować wszelkie zasady bezpieczeństwa. Nie ma wskazań do zamiany nebulizacji na leczenie chorych przy pomocy pMDI. U chorych leczonych DPI należy stosować inhalatory wielodawkowe (np. Easyhaler), bezpieczniejsze od jednorazowych (kapsułkowych).

Słowa kluczowe:
Covid-19; terapia
inhalacyjna,
bezpieczeństwo

Key words:
Covid-19; inhalation
therapy, safety

Pirożyński M.: Terapia inhalacyjna w drugiej fali pandemii Covid-19 – czy zmiana zaleceń dotyczących terapii inhalacyjnej.
Alergia, 2020, 3; 4-8



Już minął prawie rok od pierwszych przypadków pojawienia się nowej jednostki chorób zakaźnych – Covid-19. Pierwsze przypadki nowego o bardzo ciężkim przebiegu śródmiąższowego zapalenia płuc pojawiały się już w październiku 2019 roku w Chinach następnie w Europie, Azji oraz USA. Początkowo nie wiązano tych przypadków z czynnikiem etiologicznym jakim się okazał koronawirus określany mianem 2019nCoV [1]. Był to już trzeci koronawirus po SARS-CoV oraz MERS-CoV, który w XXI wieku wywoływał ciężki przebieg schorzeń u ludzi. Wszystkich pierwszych chorych łączyło miejsce dokonywania zakupów - Huanan South China Seafood Market w Wuhan (Chiny) oraz podobny przebieg kliniczny – gorączka, trudności w oddychaniu, oraz obecność obustronnych zmian zapalnych w płucach [1]. Pierwsze doniesienia o chorych z ww. objawami pojawiły się 31 grudnia 2019 r. (Rycina 1).

Początkowo stwierdzono, że większość zakażeń pochodziła z bezpośredniego kontaktu na lokalnym targu rybnym w Wuhan. Wkrótce okazało się, że wirus jest w stanie przechodzić z osoby na osobę, i to ta droga okazała się głównym sposobem w rozprzestrzeniania się wirusa na całym świecie [2]. Okres inkubacji wirusa wynosi ok 14 dni (mediana 4 dni; 2 – 7 dni) [3].

Objawy SARS-CoV-2

Spektrum objawów zakażenia wirusem SARS-CoV-2 waha się od przebiegu bezobjawowego / łagodnego obserwowanego u 81% chorych. W tej grupie okres objawów chorobowych trwa około 14 dni. W grupie chorych (14%) o umiarkowanym / ciężkim przebiegu choroby (obecność duszności, hipoksji, obustronnych zmian radiologicznych) obserwujemy cofanie się objawów chorobowych w okresie 3 – 6 tygodni; natomiast przebieg krytyczny (ARDS, sepsa, wstrząs) obserwujemy u około 5% zakażonych. COVID-19 występuje przede wszystkim u mężczyzn (58,1%). W okresie początkowym zakażenia ulegają głównie osoby w średnim wieku (mediana 47 lat; 30 – 79) [2]. Osoby starsze chorują ciężiej i są obarczone wyższym ryzykiem zgonu (8 – 15%) [4].

Na podstawie pierwszych publikowanych prac najczęściej u chorych stwierdzano gorączkę (88,9%) a najrzadziej krwioplucie (< 1%) oraz obecność ucisku w klatce piersiowej (< 1%) (Rycina 2) [2].

Współistniejące choroby stwierdzane u chorych zakażonych SARS-CoV-2 wg danych z Chin to: nadciśnienie tętnicze (15 - 30%), cukrzyca (7,4 – 20%), choroba niedokrwienna serca (2,5 – 15%) a spośród chorób układu oddechowego (nie wliczając w to niewydolność oddechową oraz zapalenie płuc) POChP (1,1 – 3%) [2]. W badaniach z USA stwierdzono u 17% chorych astmę, w wieku średnim aż u 27% [5, 6].

Na początku tego roku ukazało się szereg opracowań jak również zaleceń wydanych przez WHO oraz narodowe organizacje i towarzystwa przekazujących sprzeczne wiadomości odnośnie ryzyka wystąpienia Covid w grupie chorych na astmę / POChP, jak również bezpieczeństwa terapii inhalacyjnej w okresie pandemii Covid-19 [7, 8].

Terapia inhalacyjna w okresie pandemii

Początkowo uważano, że terapia inhalacyjna jest nie-
dozwolona, lub winna być ograniczona. Takie stanowisko

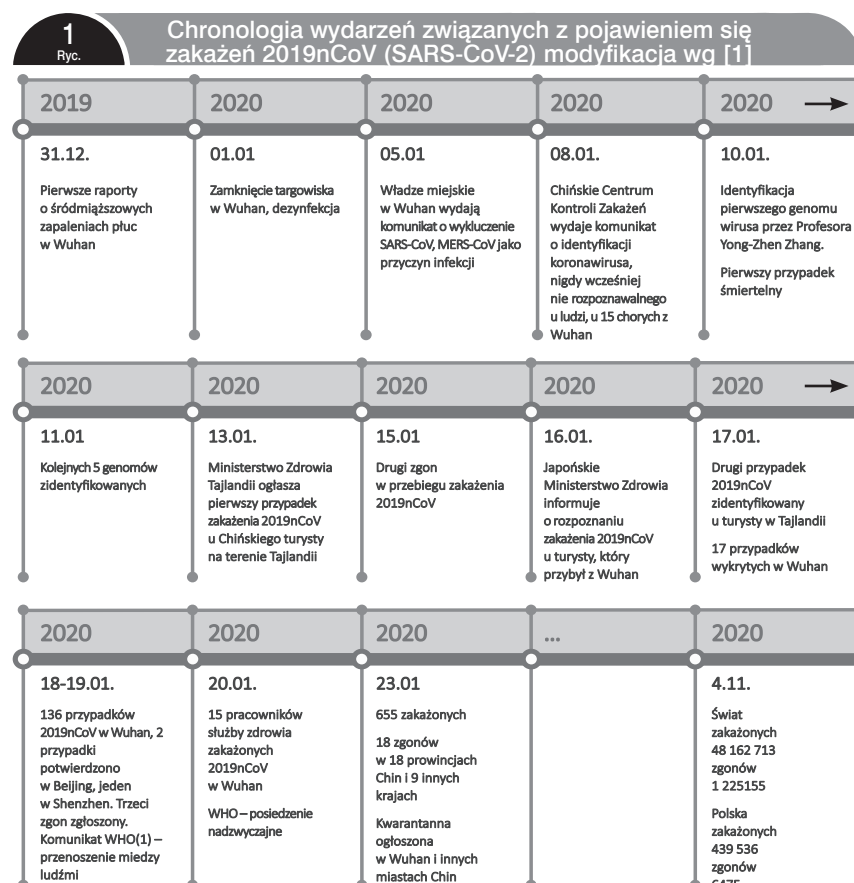
opublikowały m.in. Polskie Towarzystwo Alergologii, liczne organizacje i stowarzyszenia odnośnie nebulizacji, a także steroidoterapii. Choć wielu wypowiedziało się przeciwko tym uproszczonym i bardzo powierzchownym opiniom to wielu chorych przerażonych tymi opiniami zaprzestało korzystania z terapii inhalacyjnej [8, 9]. Czy te stanowiska były słuszne? Czy w okresie ostatnich 6 – 8 miesięcy pojawiły się nowe, odmienne stanowiska?

Maski ochronne

Może na początku ustalmy fakty odnośnie zaleceń dotyczących dystansowania się i ochrony maskami. W czasie kaszlu, głośnego mówienia, kichania aerozol wydany przez osobę przenosi się na odległość 1,5 – 2 m (Rycina 3). Jak wykazano w badaniach symulacyjnych nawet na odległość 6 m. Zatem dystansowanie, utrzymywanie odległości > 1,5 m jest jak najbardziej zasadne [10].

Obecnie stosujemy trzy rodzaje ochrony indywidualnej przed aerozolem biologicznym: maski medyczne, maski materiałowe i maski materiałowe medyczne. Podnoszono kwestie, że maski te nie są potrzebne, m.in. – WHO (World Health Organization), CDC (Center for Disease Control and Prevention - USA), by w końcu w czerwcu 2020 r. odwołać te błędne, jak się obecnie wydaje, zalecenia.

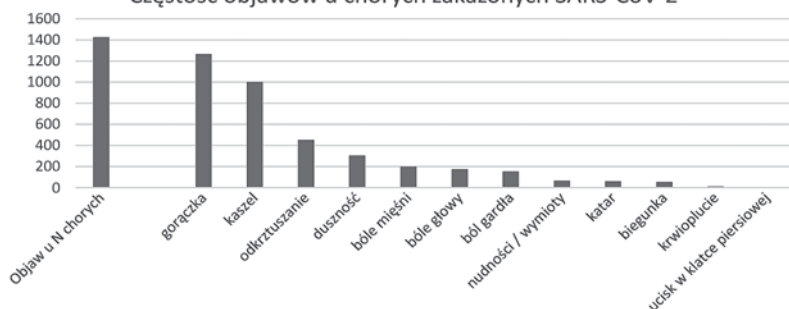
CDC w dniu 28.10.2020 zaktualizowało swoje zalecenia dotyczące noszenia masek chroniących przed zakażeniem SARS-CoV-2 9 (www.cdc.gov). Podaje, że jedynym sposobem uniknięcia zachorowania na Covid-19 jest prewencja w postaci szeroko pojętej profilaktyki. Ponieważ obecnie jeszcze nie istnieje żadna szczepionka, która mogłaby w sposób bezpieczny i skuteczny zapobiec temu zakażeniu, to jedynym



2
Ryc.

Najczęściej występujące objawy u chorych zakażonych wirusem 2019nCoV / SARS-CoV-2 [2]

Częstość objawów u chorych zakażonych SARS-CoV-2



sposobem zapobiegania jest noszenie masek wszędzie tam, gdzie istnieje zagrożenie zainhalowania wirusów SARS-CoV-2.

Czy one zapobiegają rozprzestrzenianiu się aerozolu w pomieszczeniach zamkniętych i otwartych?

W badaniach symulacyjnych udowodniono, ponad wszelką wątpliwość, że podczas kaszlu maski ograniczają rozprzestrzenianie się chmury aerozolu [10]. Wykazano jednocześnie różnice w ograniczaniu rozchodzenia się chmury aerozolu między stosowanymi maskami, gdy stosowano maski materiałowe niemedyczne, materiałowe medyczne, medyczne N95 oraz tzw. przyłbice ochronne (Rycina 4, Rycina 5, Rycina 6, Rycina 7).

Zwraca uwagę fakt, że niektóre maski w zasadzie w ogóle nie zabezpieczają otoczenia przed wytwarzanym aerozolem biologicznym (na przykładzie tzw. masek narciarskich) [10]. Pojawia wniosek, że zasadne jest wyłączenie stosowania masek hamujących propagację aerozolu.

Jeżeli są stosowane maski (np. maski materiałowe typu narciarskie – Rycina 6) nie przeznaczone do hamowania rozprzestrzeniania się aerozolu, to nie zabezpie-

3
Ryc.

Symulacja kichnięcia bez maski, propagacja chmury aerozolu na odległość > 2 m (adaptacja [10])

4
Ryc.

Symulacja kichnięcia z maską medyczną tzw. chirurgiczną, wyhamowanie propagacji chmury aerozolu, chmura wydostaje się nieszczelnościami wokół nosa (adaptacja [10])



czają chorych ani otoczenia przed zakażeniem wirusem. A zatem dystans 1,5 m między osobami powinien być bezwzględnie stosowany.

Zasady stosowania ochrony osobistej również dotyczą wszystkich tych którzy nadzorują terapię inhalacyjną. Aerozol wytwarzany przez chorego w trakcie terapii inhalacyjnej należy do grupy bioaerozoli, zawiera cząstki generowane przez chorych o wielkości od 0,1 do 100 μm [11]. Aerozol ten jest wytwarzany w czasie swobodnego oddychania przez chorego, oddechu wspomaganego, jak również w czasie terapii inhalacyjnej [12]. Aerozol grubocząstkowy deponuje na powierzchni przedmiotów otaczających chorego co zagraża przenoszeniu wirusów na powierzchni rąk do jamy ustnej, oczu, nosa (stąd konieczność częstego mycia rąk, jak również dezynfekcja powierzchni przedmiotów otaczających chorych) [13]. Mniejsze cząstki, zawieszone w powietrzu, mogą być wdychane przez chorych oraz ich opiekunów, zatem stanowią źródło zakażenia SARS-CoV-2. Stąd próba ograniczenia stosowania terapii inhalacyjnej w początkowej fazie rozwoju pandemii (dane z CDC i WHO marzec, kwiecień 2020).

Procedury medyczne, które zwiększają ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2

Procedury medyczne, które zwiększają ryzyko zakażenia wirusem SARS-CoV-2 to: intubacja / ekstubacja, bronchoskopia, odsysanie dróg oddechowych, nebulizacja, wentylacja ręczna przed intubacją, zmiana pozycji leżącego chorego, zaprzestanie wentylacji przed ekstubacją, nieinwazyjna wentylacja, tracheostomia oraz resuscytacja.

Wśród tych procedur zwraca uwagę nebulizacja. Szereg towarzystw naukowych oraz organizacji międzynarodowych kwestionowało bezpieczne korzystanie z tej metody generowania aerozoli w dobie pandemii Covid – 19 (m.in. Polskie Towarzystwo Alergologii, WHO). Stanowisko to okazało się błędne. Medyczne aerozole (bronchodilatory, steroidy, środki mukoregulujące, prostanoidy, antybiotyki oraz środki przeciwwirusowe) wytwarzane przez inhalatory z założenia są wolne od patogenów. Ich sposób wytwarzania przez producentów gwarantuje sterylność.

Źródłem skażenia aerozolu może być jedynie sam chory lub opiekun. Przed każdą nową, następną inhalacją inhalator musi być myty, dezynfekowany w celu redukcji możliwości przenoszenia zakażenia przez sprzęt [8].

Czy zatem nebulizacja środkami mukoregulującymi stanowi zagrożenie u chorych zakażonych SARS-CoV-2? Według Edwards i wsp. nie ma na to dowodów. Wręcz wydaje się, że stosowanie nebulizacji nawilżających (0,9% roztworem chloru sodu) przyczynia się do redukcji wytwarzania bioaerozoli [14]. Wykazano, że nebulizacja izotonicznym roztworem chloru sodu zmniejsza liczbę wydychanych patogenów o ponad 70% do 6 godzin od zakończenia nebulizacji [14].

Czy rzeczywiście terapia inhalacyjna jest bezpieczna w okresie pandemii

W czasie poprzednich epidemii (SARS, MERS) bardzo szybko wprowadzono zakazy stosowania terapii inhalacyj-

nej, zwłaszcza w szpitalach i ośrodkach służby zdrowia [15]. Wykazano, że intubacja, wymuszona wentylacja zwiększają 6,6 i 3,3 krotnie ryzyko zakażenia u pracowników służby zdrowia [15]. Jednak w tej samej analizie, oceniając zwiększenie ryzyka zakażenia nadzorujących nebulizację stwierdzono, że wynosi ono jedynie 0,9 [15]. Zatem nebulizacja okazała się zabiegiem bezpieczniejszym od innych procedur medycznych powiązanych ze zwiększonym ryzykiem zakażeniem od chorego.

Potencjalnie największe niebezpieczeństwo istnieje w przypadku pneumatycznych nebulizatorów.

Budowa tych nebulizatorów przyczynia się do gromadzenia roztworu / zawiesiny leku w komorze nebulizacyjnej w trakcie wydechu chorego co sprzyja skażeniu wdychanego roztworu / zawiesiny przez chorego. Również roztwór wydychany

chany sprzyja przedostawaniu się bioaerozoli na zewnątrz, stanowiąc zagrożenie samego chorego oraz opiekunów. Czy zatem nebulizacja nie powinna być stosowana w okresie pandemii Covid-19?

Z chwilą stwierdzenia, że nebulizacja niesie za sobą zwiększenie ryzyka zachorowania na choroby zakaźne (takie jak SARS, MERS, Covid-19) liczne organizacje wykazały w swoich analizach, że należy tę metodę zastąpić innymi technikami – przede wszystkim przez pMDI jednocześnie nie przedstawiając żadnych na to dowodów [12]. Prawdopodobnie te poglądy wywodziły się z sposobu produkcji inhalatorów wytwarzanych jako pojedyncze zamknięte pojemniki (pMDI) zawierające sterylne roztwory. Dawka precyzyjnie odmierzona zawierała wyłącznie sterylne roztwory.

Aerozol wytwarzany o małej objętości i krótkim czasie trwania charakteryzuje się bardzo niskim prawdopodobieństwem wtórnego skażenia. Dołączenie komory inhalacyjnej zwiększa jednak ryzyko zakażenia, gdy jest ona źle przygotowywana do użycia (mycie, dezynfekcja przed kolejnym zastosowaniem [16, 17]. Konieczne musi być stosowanie odpowiednich filtrów wydechowych wyłapujących cząstki bioaerozolu, co zmniejsza ryzyko zakażenia opiekunów i samego chorego [8].

Powróćmy jednak do nebulizacji. Czy powinna być ona zaniechana w okresie pandemii? Nie, wiele osób wypowiedało się już na ten temat, że nie ma dowodów na takie postępowanie [8, 12].

Jedynie w sytuacji, gdy wleany roztwór / zawiesina jest skażony możemy mieć do czynienia z inhalowaniem skażonego roztworu. Zatem lek powinien być przygotowywany bezpośrednio przed inhalacją. Komora nebulizacyjna natomiast po zastosowaniu musi być myta, dezynfekowana i przechowywana w zamkniętym opakowaniu.

W okresie pandemii Covid-19 wielodawkowe inhalatory suchego proszku (DPI – np. Easyhaler) są zdecydowanie najbezpieczniejszymi inhalatorami [8]. W przeciwieństwie do kapsułkowych DPI, chory nie dotyka leku, który jest inhalowany, zatem ryzyko skażenia jest minimalne.

Leki dostępne w DPI wielodawkowych, rzadko prowokują chorego do napadu kaszlu bezpośrednio po inhalacji (budesonid, salbutamol, formoterol i inne), tym samym zmniejszają ryzyko gwałtownej emisji bioaerozoli z dróg oddechowych zakażonego chorego.

Podsumowanie

Podsumowując, w obecnej fazie pandemii Covid – 19:

- terapię inhalacyjną nie należy przerywać
- stosując leki w nebulizacji należy zachować wszelkie zasady bezpieczeństwa.
- nie ma wskazań do zamiany nebulizacji na leczenie chorych przy pomocy pMDI.
- u chorych leczonych DPI należy stosować inhalatory wielodawkowe (np. Easyhaler), bezpieczniejsze od jednorazowych (kapsułkowych).

Prace nadesłano

9.11.2020

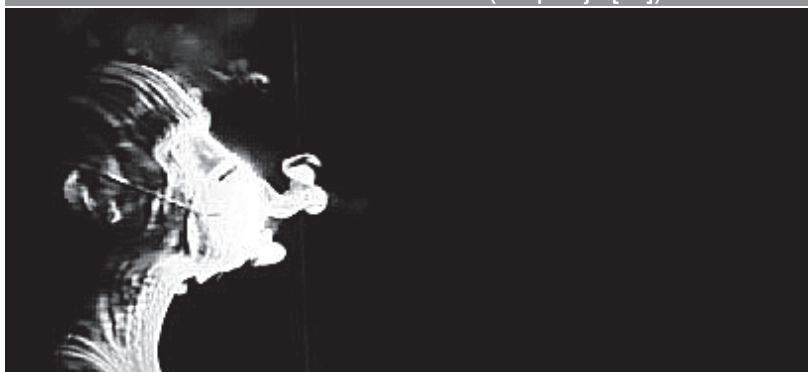
Zaakceptowano do druku 15.11.2020

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

5

Ryc.

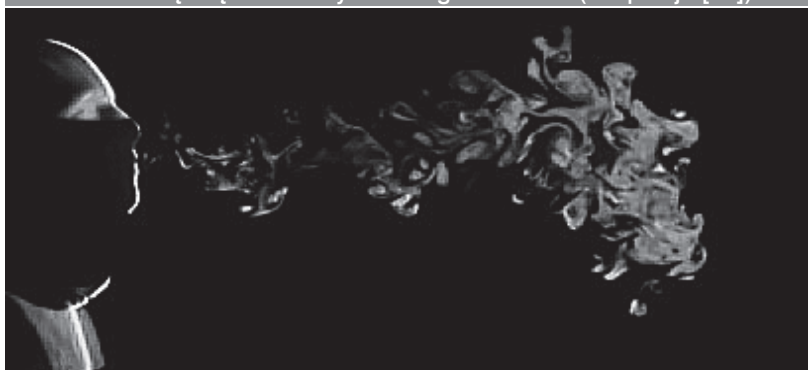
Symulacja kichnięcia z maską medyczną (N95), wyhamowanie propagacji chmury aerozolu, małe przecieki chmury aerozolu wokół maski (adaptacja [10])



6

Ryc.

Symulacja kichnięcia z maską materiałową niemedyczną (tzw. narciarka), propagacja chmury aerozolu, przedostanie się części chmury na odległość > 2 m (adaptacja [10])



7

Ryc.

Symulacja kichnięcia z maską materiałową niemedyczną, wyhamowanie propagacji chmury aerozolu, przeciek wokół górnego brzegu i przez maskę (adaptacja [10])

