

Л. І. Конопкіна ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Дніпровський державний медичний університет

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ (COVID-19)

Л. И. Конопкина

Резюме

В статье представлен краткий обзор литературы по проблеме, связанной с вопросами сочетания бронхиальной астмы (БА), коронавирусной болезни (COVID-19) и терапии ингаляционными кортикостероидами (ИКС).

По данным Global Initiative for Asthma (GINA), предпосылкой возникновения этой проблемы было понимание того, что длительное применение системных КС приводит к выраженной иммуносупрессии. В этих условиях, очевидно, увеличивается риск развития вирусных инфекций, усиливается тяжесть их течения. Именно поэтому еще в начале 2020 года ВОЗ воздерживалась от рекомендаций по лечению больных COVID-19 системными КС, если, конечно, это не было связано с другими причинами (в том числе и такими, как тяжелые обострения БА или ХОЗЛ, когда возникла потребность в применении короткого курса пероральных КС).

Весной 2021 г. в обновленной редакции GINA появилась информация об особенностях течения COVID-19 у больных БА в зависимости от уровня контроля над симптомами астмы. Было показано, что больные с хорошо контролируемой БА (от легкого до среднетяжелого течения) не имеют ни большего риска развития COVID-19, ни повышения риска тяжелого течения COVID-19. Также больные с хорошо контролируемой БА не имеют повышенного риска смерти от COVID-19. Более того, у больных БА старше 50 лет, которые постоянно принимали ИКС и госпитализировались по поводу COVID-19, показатели смертности были ниже, чем у других госпитализированных лиц.

Сегодня чрезвычайно важно обсуждение вопроса о влиянии ИКС на саму возможность инфицирования коронавирусом. Как известно, одной из молекул КС для ингаляционного применения является будесонид. Именно будесонид в исследованиях *in vitro* продемонстрировал потенциальный противовирусный эффект по отношению к разным типам SARS-CoV-2. Проводятся исследования и *in vivo*: NCT04416399 (Великобритания; завершено), NCT04355637 (Испания), NCT04193878, NCT04377711 (США), NCT04331470 (Иран), NCT04330 (Южная Корея).

Особого внимания заслуживают результаты исследования «STOIC», проведение которого инициировали ученые Оксфордского университета. Результаты исследования показали, что применение будесонида больными COVID-19 еще на догоспитальном этапе привело к снижению риска госпитализации или обращения за неотложной медицинской помощью на 90 %. Было достигнуто статистически значимое уменьшение выраженности симптомов болезни, а также времени до клинического выздоровления.

По предварительным результатам клинического исследования «PRINCIPLE», раннее начало лечения ингаляционным будесонидом сокращает время до выздоровления пациентов с COVID-19 на 3 дня (по сравнению со стандартным лечением); в группе пациентов, принимавших Будесонид Турбухалер, 32 % больных выздоровели в течение первых 14 дней с момента рандомизации (против 22 % в стандартной группе лечения), при этом чувствуя себя хорошо вплоть до завершения исследования.

Заключение. Несмотря на то, что представленные в обзоре результаты клинических исследований имеют предварительный характер, применение ингаляционного будесонида в лечении больных COVID-19, с нашей точки зрения, уже сейчас можно рассматривать в каждом конкретном случае при условии обязательного обсуждения с пациентом.

Укр. пульмонол. журнал. 2021;29(4):44–47.

Конопкіна Людмила Іванівна
Дніпровський державний медичний університет
Завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1
Доктор мед. наук, професор
вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
lkonopkina07@gmail.com

PECULIARITIES OF CLINICAL MANAGEMENT OF ASTHMA DURING CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) PANDEMIC

L. I. Konopkina

Abstract

The review is dedicated to the problem of interrelations between asthma (A), COVID-19 and inhaled corticosteroid (ICS) therapy.

According to Global Initiative for Asthma (GINA) long-term treatment with systemic corticosteroids may lead to significant immunosuppression. Potentially, this is associated with higher risk of incidence and severity of viral infections. That was the reason why WHO in the beginning of 2020 had not granted recommendation for using systemic corticosteroids in COVID-19 patients if not indicated for other causes (including A and COPD exacerbations, usually requiring short course of oral corticosteroids).

In Spring 2021 GINA renewed its recommendations on COVID-19 in A patients considering the grade of A symptoms control. It was demonstrated that patients with well-controlled A (mild to moderate) were neither at higher risk of COVID-19 occurrence nor of its more severe course. The risk of death from COVID-19 was also not increased in patients with well-controlled A. Moreover, in A patients 50 years of age and older, regularly taking ICS and admitted to hospital due to COVID-19, the mortality rate was lower than in other hospitalized patients.

Today, it is important to debate whether ICS may interfere with the possibility of getting infected by coronavirus. It is well known that budesonide is one of most often prescribed ICS molecule. Budesonide *in vitro* has demonstrated a potential antiviral effect against different types of SARS-CoV-2. There are several ongoing studies *in vivo*: NCT04416399 (Great Britain; completed), NCT04355637 (Spain), NCT04193878, NCT04377711 (USA), NCT04331470 (Iran), NCT04330 (South Korea).

The results of STOIC study, organized and conducted by Oxford university scientists, are of special interest. It was demonstrated that outpatient use of budesonide in COVID-19 patients reduced the risk of hospitalization and emergency care utilization by 90 %. There was a statistically significant reduction in symptoms intensity and time to clinical cure.

Interim results of PRINCIPLE study suggested that early treatment with inhaled budesonide shortens recovery time by a median of three days (comparing with usual care). In Budesonide Turbuhaler group 32 % patients reached sustain recovery within 14 days of randomization (comparing with 22 % of patients in usual care group).

Conclusion. Despite interim character of presented clinical trials data in this review, use of inhaled budesonide in COVID-19 patients, from our point of view, may be considered in particular clinical cases after a obligatory discussion with the patient.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):44–47.

Liudmyla I. Konopkina
Dnipro State Medical university
Chief of Internal medicine dpt. # 1
Doctor of medicine, professor
9, Volodymyr Vernadsky str., 49044, Dnipro, Ukraine,
lkonopkina07@gmail.com

© Конопкіна Л. І., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-44-47

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), яка сьогодні охопила увесь світ, поставила перед медичною спільнотою та суспільством в цілому величезну кількість різних питань, вирішення яких є нагальною проблемою. Одним з таких питань є ведення хворих на бронхообструктивні захворювання (перш за все на бронхіальну астму (БА)) в умовах пандемії, призначення пацієнтам ефективної й безпечної медикаментозної терапії, а відтак — аналіз отриманих результатів і формулювання практичних фахових рекомендацій. Актуальність цієї проблеми пов'язана і з тим, що близько 300 мільйонів людей в усьому світі страждає на БА [9].

Що ж нам уже сьогодні відомо про особливості перебігу БА в умовах пандемії COVID-19? Виявляється, що серед хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) БА як коморбідна патологія зустрічається нечасто. Останнє призвело до появи серед науковців і практикуючих лікарів (пульмонологів, терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини) великої кількості нових запитань. Ось лише декілька з них: можливо, про БА недостатньо повідомляється у фаховій літературі чи то, може, хворі на БА більш обережні, аби не «піддатися респіраторним інфекціям»? А, може, у цієї когорти хворих є певний «захист»? Чи то сама хвороба певним чином «захищає» пацієнтів від коронавірусу? А, можливо, цей «захист» обумовлений дією деяких лікарських препаратів, які приймають хворі на БА? Отож, сьогодні важливо зрозуміти, які саме хворі на БА знаходяться у особливому ризику розвитку коронавірусної хвороби та тяжкого її перебігу, а також як інгаляційні кортикостероїди (ІКС) — наріжний камінь лікування БА — можуть впливати на захворюваність і смертність, що пов'язані з COVID-19.

На деякі з вищезазначених питань медична спільнота має відповіді уже сьогодні. Їх, перш за все, демонструє міжнародна настанова з ведення хворих на БА — GINA (Global Initiative for Asthma) останніх двох переглядів (2020 й 2021 років) [2, 3], де наведені посилання на найбільш фахові опубліковані літературні джерела.

За даними GINA, передумовою вирішення проблеми, пов'язаної з питаннями поєднання БА, COVID-19 та ІКС, було розуміння того, що тривале застосування системних кортикостероїдів (КС) (наприклад, пацієнтами після трансплантації органів) призводить до суттєвої імуносупресії. В цих умовах, вочевидь, збільшується ризик розвитку вірусних інфекцій, посилюється тяжкість їх перебігу [6]. Саме тому ще на початку 2020 року, коли пандемія вже охопила багато країн світу, ВООЗ утрималась від рекомендацій щодо лікування хворих на COVID-19 системними КС [12], зрозуміло, якщо це не було пов'язано з іншими причинами (в тому числі й такими як тяжкі загострення БА або ХОЗЛ, коли виникла нагальна потреба у застосуванні короткого курсу пероральних КС). Тоді ж виникло запитання, а чи слід продовжувати застосування ІКС хворими на БА під час пандемії? Чітко усвідомлюючи, що відміна цієї групи лікарських засобів може поставити хворих на БА під загрозу розвитку серйозних загострень патологічного процесу, розпочався етап накопичення інформації стосовно ефективності й безпечності застосування ІКС та її скрупульозний аналіз.

І ось уже наприкінці 2020 року були оприлюднені результати мета-аналізу щодо лікування COVID-19 у пацієнтів, які мають хронічні респіраторні захворювання та постійно приймають ІКС [4]. На той час не було достатньої кількості доказів для відмови від застосування ІКС хворими на БА під час пандемії COVID-19. Більше того, існувала потреба у з'ясуванні демографічних, клінічних та інших характеристик, які б допомогли при прогнозуванні наслідків COVID-19 у хворих на БА, потреба у проведенні клінічних досліджень стосовно впливу ІКС на організм людини при поєднанні коронавірусної хвороби і БА та потреба у розкритті основних патогенетичних механізмів дії ІКС в умовах пандемії нової вірусної інфекції.

Проведені на сьогодні дослідження вже показали, що тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на БА залежить від демографічних показників (віку, статі), етнічної приналежності й генетичної схильності, методів лікування (застосування інгаляційних чи системних КС), тяжкості перебігу БА та фенотипу захворювання, вентиляційної функції легень, рівня контролю над симптомами БА, частоти загострень БА протягом останнього року, наявності інших супутніх захворювань [2, 6]. Так, доведено, що у хворих на БА тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється зі старшим віком, низьким рівнем Th2, високим рівнем інтерлейкіну-6, тяжким перебігом БА (сходінка 5), персистуючими порушеннями вентиляційної функції легень, відсутністю контролю над симптомами БА, частими загостреннями БА, прийомом системних КС (у якості контролюючої терапії або терапії «за потребою»), наявністю ще й такої коморбідної патології, як ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія. На противагу, нетяжкий перебіг COVID-19 у хворих на БА асоціюється з молодим віком, високим рівнем Th2, низьким рівнем інтерлейкіну-6, нетяжким перебігом БА, відсутністю порушень вентиляційної функції легень, хорошим контролем над симптомами БА, нечастими загостреннями БА або навіть їх відсутністю, постійним прийомом ІКС у якості контролюючої терапії.

Надзвичайно важливим питанням є прогнозування не лише тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на БА, що часто потребує госпіталізації пацієнта (у тому числі й у відділення інтенсивної терапії) із залученням великої кількості коштів як самого пацієнта, так і суспільства в цілому. Виникла безпрецедентна терміновість, аби зрозуміти, хто найбільше піддається ризику розвитку серйозних наслідків для життя. І це вимагає нових підходів для своєчасного аналізу великого обсягу даних.

З вищезазначеною метою у Великій Британії була створена OpenSAFELY — безпечна платформа для аналізу здоров'я 40 % усіх пацієнтів в країні (на момент аналізу — понад 17 млн. дорослих) та зберігання їх даних у центрі обробки електронних медичних карт, що надходили із закладів первинної медичної допомоги [10]. Платформа OpenSAFELY була використана для встановлення факторів ризику смерті від COVID-19 (до аналізу були залучені картки 10 926 померлих). Отож, ключовими факторами ризику смерті від COVID-19 були визнані чоловіча стать, старша вікова категорія, наявність цукрового діабету, а також тяжкий перебіг БА. Крім того, було

встановлено, що хворі на БА, які не отримували останнім часом системні КС, мали такий же ризик несприятливого прогнозу при COVID-19, як і пацієнти без БА, а хворі на БА, що отримували системні КС, мали такий же ризик несприятливого прогнозу при COVID-19, як і пацієнти з хронічними серцево-судинними захворюваннями, аутоімунними хворобами та імуносупресією.

Того ж 2020 року у літературі з'явилися результати дослідження М. Peters із співавторами [7], присвяченого складній взаємодії між перебігом БА, дією ІКС, коронавірусом SARS-CoV-2 та особливостями перебігу COVID-19. Автори припустили, що відмінності в експресії ангіотензин-перетворюючого ферменту-2 (ACE2) і трансмембранної сериної протеази-2 (TMPRSS2) можуть модулювати індивідуальну сприйнятливості до SARS-CoV-2, обумовлюючи тим самим особливості клінічного перебігу COVID-19. На основі цього можна було б виокремити тих хворих на БА, які мають підвищений ризик зараження коронавірусом. За отриманими авторами результатами були сформульовані три висновки: 1) не виявлено суттєвих відмінностей у експресії гена ACE2 між хворими на БА та здоровими особами, що вказує на відсутність підвищеного ризику розвитку COVID-19 у хворих на БА; 2) чоловіча стать, афроамериканське походження та цукровий діабет в анамнезі пов'язані з підвищеною експресією мРНК ACE2 і TMPRSS2 в індукованому мокротинні, а ризик інфікування коронавірусом підвищується у осіб, що мають поєднання БА й цукрового діабету; 3) на відміну від системних КС дія ІКС, які використовуються хворими на БА, є дозозалежною й пов'язаною зі зниженою експресією мРНК ACE2 і TMPRSS2; останнє обґрунтовує необхідність продовжувати використання ІКС хворими на БА, що інфікувались SARS-CoV-2. Разом з тим автори не рекомендують пацієнтам без БА приймати ІКС, оскільки це, на їх думку, не впливає на експресію АПФ2 у легеневій тканині; автори чекають на результати рандомізованих контрольованих досліджень, в рамках проведення яких буде оцінена і ефективність, і безпечність використання ІКС хворими на COVID-19 як за наявності супутніх хронічних захворювань дихальних шляхів, так і без них.

Навесні 2021 року в оновленій редакції GINA [3] з'явилась інформація про особливості перебігу COVID-19 у хворих на БА залежно від рівня контролю над симптомами астми. Було показано, що хворі з добре контрольованою БА (від легкого до середньо-тяжкого перебігу) не мають ані вищого ризику розвитку COVID-19, ані підвищення ризику тяжкого перебігу COVID-19. Також хворі з

добре контрольованою БА не мають підвищеного ризику смерті від COVID-19 [10]. Більше того, у хворих на БА віком понад 50 років, які постійно приймали ІКС та госпіталізувались з приводу COVID-19, показники смертності були нижчими, ніж у інших госпіталізованих осіб [1].

Сьогодні, коли ми вже немало знаємо про особливості перебігу COVID-19, в тому числі і у хворих на БА, надзвичайно важливим є обговорення питання про вплив ІКС на саму можливість інфікування коронавірусом. Як відомо, однією з молекул КС для інгаляційного застосування є будесонід. Використання її у якості ліків почалося ще 1981 року, а сьогодні за даними ВООЗ будесонід входить до списку основних лікарських засобів, які найчастіше призначаються у США [11]. І саме будесонід у дослідженнях *in vitro* продемонстрував потенційний протівірусний ефект по відношенню до різних типів SARS-CoV-2 [5]. Проводяться дослідження й *in vivo*: NCT04416399 (Велика Британія; завершено), NCT04355637 (Іспанія), NCT04193878, NCT04377711 (США), NCT04331470 (Іран), NCT04330586 (Південна Корея).

На особливу увагу заслуговують результати дослідження «STOIC», проведення якого ініціювали науковці Оксфордського університету [8]. Результати дослідження показали, що застосування будесоніду хворими на COVID-19 ще на догоспітальному етапі призвело до зниження ризику госпіталізації або звернення за невідкладною медичною допомогою на 90 %. Було досягнуто статистично значущого зменшення виразності симптомів хвороби, а також часу до клінічного одужання.

За попередніми результатами клінічного дослідження «PRINCIPLE» [13] ранній початок лікування інгаляційним будесонідом скорочує час до одужання пацієнтів з COVID-19 на 3 дні (порівняно зі стандартним лікуванням); у групі, що приймала Будесонід® Турбухалер®, 32 % хворих одужали протягом перших 14 днів з моменту рандомізації (проти 22 % у стандартній групі лікування), при цьому почували себе добре аж до завершення дослідження; час до одужання (згідно з повідомленнями пацієнтів) був коротшим у групі будесоніду порівняно з групою стандартного лікування.

Проведення багатьох клінічних досліджень ще триває. І поки що інгаляційний будесонід для рутинного застосування при COVID-19 не рекомендується, хоча призначення його вже зараз можна розглядати у кожному конкретному випадку. Оскільки ж використання ліцензованих препаратів знаходиться поза показаннями, призначення їх потребує обов'язкового обговорення з пацієнтом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19^a a national, multicenter prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK Lancet Respir Med. 2021;9(7):699–711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
2. GINA 2020 Report, Global Initiative for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org
3. GINA 2021 Report, Global Initiative for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org
4. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. Eur Respir J. 2020;55:2001009.
5. Heinen N, Meister TL, Klöhn M, et al. Antiviral Effect of Budesonide against SARS-CoV-2. Viruses. 2021;13:1411. https://doi.org/10.3390/v13071411.
6. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, asthma, and inhaled corticosteroids: another beneficial effect of inhaled corticosteroids? Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:8–10.

REFERENCES

1. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19^a a national, multicenter prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK Lancet Respir Med. 2021;9(7):699–711. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
2. GINA 2020 Report, Global Initiative for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org
3. GINA 2021 Report, Global Initiative for Asthma Management and Prevention Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org
4. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. Eur Respir J. 2020;55:2001009.
5. Heinen N, Meister TL, Klöhn M, et al. Antiviral Effect of Budesonide against SARS-CoV-2. Viruses. 2021;13:1411. https://doi.org/10.3390/v13071411.
6. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, asthma, and inhaled corticosteroids: another beneficial effect of inhaled corticosteroids? Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:8–10.

7. Peters M, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83–90.
8. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716–725.
10. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. et actors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
11. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. World Health Organization (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
13. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *MedRxiv*. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>
7. Peters M, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83–90.
8. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716–725.
10. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. et actors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
11. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. World Health Organization (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
13. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *MedRxiv*. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>