

# Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19

Milan Sova<sup>1,2</sup>, Ondřej Zela<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Interní oddělení nemocnice ve Frýdku-Místku

Pandemie covidu-19 představuje významnou zátěž pro jednotlivé zdravotnické systémy. Zejména se jedná o nutnost hospitalizace velkého počtu pacientů, což je nebezpečné zejména v zemích s méně rozvinutou zdravotnickou infrastrukturou. Proto je v současné době věnována pozornost vývoji terapeutických postupů, které by riziko přechodu do těžších stadií onemocnění snižovaly. Jedním z možných kandidátů je terapie inhalačními glukokortikoidy. V tomto přehledném článku je největší pozornost věnována výsledkům studie STOIC, která je dosud největší publikovanou randomizovanou studií zabývající se vlivem terapie inhalačními glukokortikoidy na riziko hospitalizace v důsledku covidu-19.

**Klíčová slova:** glukokortikoidy, covid-19.

## Inhaled glucocorticoids in treatment of covid-19

Covid-19 pandemic affects heavily different health care systems. The most important factor/aspect is high number of hospitalized patients in countries with low level of infrastructure. Because of this, many therapeutic methods reducing the risk of more severe course of disease are now under development. The key part of this review is the STOIC trial, which is the largest, randomized trial assessing the effect of inhaled glucocorticoid treatment on the risk of hospitalization due to covid-19.

**Key words:** glucocorticoids, covid-19.

## Úvod

Pandemie covidu-19 představuje významnou zátěž pro jednotlivé zdravotnické systémy všech zemí světa. Od výskytu prvních případů v Číně (1) dochází k postupnému zlepšení diagnostiky a hlavně terapie tohoto onemocnění.

Počátek tohoto onemocnění je většinou mírný, což představuje potenciální terapeutické okno, kdy je možné zasáhnout do patofyziologického děje a tím zlepšit prognózu pacientů (2). Nejvíce se diskutuje o roli takzvané cytokinové bouře a nejpoužívanějším přístupem v terapii je imunosuprese či imunomodulace. Během uplynulých měsíců byla publikována celá řada studií, které se zabývaly terapií jednotlivými molekulami. Byly to léky z různých skupin imunosupresiv či protiláték. Ale nejekonomičtější se zdá být použití glukokortikoidů, které jsou ekonomicky dostupné a široce používané. Cílem tohoto článku je přinést aktuální informace o terapii glukokortikoidy u pacientů s covidem-19.

## Systémová terapie glukokortikoidy

Již od publikace prvních kazuistik pacientů s covidem-19 probíhala diskuze, zda tyto pacienty pomoci systémového podání glukokortikoidů léčit, či nikoli. Vzhledem k absenci primárních zkušeností s tímto onemocněním bylo nejdříve nutné přihlídnout k dosavadním zkušenostem s touto léčbou u ostatních virových infekcí/pneumonií. Co se týká influenzy či předchozích infekcí koronaviry, jako je SARS či MERS, máme k dispozici poměrně konfliktní výsledky, které použití glukokortikoidů u pacientů nepodporují (3).

V rámci terapie covidu-19 se vstupně objevila série kazuistik a malých souborů, která prokazovala, že u pacientů léčených systémovými glukokortikoidy dochází ke snížení mortality (4).

Jednou z průlomových studií byla RECOVERY, která prokázala, že u pacientů se středně těžkým a těžkým průběhem covidu-19 dochází ke zlepšení mortality a morbidit (5). Následně se tato terapie stala součástí jednotlivých doporučených postupů terapie covidu-19. Další

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D., Milan.sova@email.cz

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

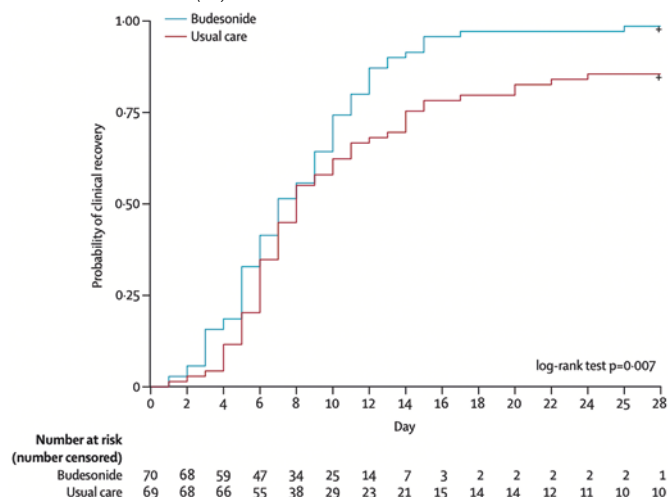
Jihlavská 340/20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 328–329

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2021

Článek přijat po recenzích k publikaci: 10. 9. 2021

**Obr. 1.** Čas do primárního uzdravení per protocol population. Dle Ramakrishnan et al. (10)



významnou studií, která byla publikována, je studie CoDEX (6). Do této randomizované, multicentrické studie bylo zařazeno 299 pacientů a primárním cílem byl rozdíl v počtu dnů bez nutnosti invazivní ventilace mezi skupinou léčenou dexametazonem a skupinou „standardní terapie“, která glukokortikoidy neobsahovala. Studie vyšla pozitivně pro dexametazon, jehož podání významně ( $p = 0,04$ ) snižovalo riziko progresu onemocnění a nutnosti mechanické ventilace. Otázkou je, jaký léčebný režim zvolit u pacientů s lehkým průběhem covidu-19 s cílem snížení rizika přechodu onemocnění do těžších forem. Jedním z možných přístupů je použití inhalačních glukokortikoidů.

## Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19

Již z prvních reportů o covidu-19 z Itálie (2) a USA (7) bylo zřejmé, že pacienti s astma bronchiale jsou ve skupině hospitalizovaných pacientů zastoupeni méně často, než bychom očekávali. Jedním z možných vysvětlení bylo použití inhalačních glukokortikoidů u těchto pacientů (astma bronchiale nebo chronická obstrukční plicní nemoc). Efekt můžeme in vitro vysvětlit redukcí replikace SARS-CoV-2 v buňkách pod vlivem inhalačních glukokortikoidů (8) a downregulací exprese genů pro ACE2 a TMPRSS2, které jsou kritické pro vstup viru do buňky (9). Dosud

největší randomizovanou studií terapie covidu-19 pomocí inhalačních glukokortikoidů je studie STOIC (10).

Studie STOIC byla designovaná jako randomizovaná, nezaslepená, paralelně uspořádaná studie fáze 2. Použitým inhalačním glukokortikoidem byl budesonid v dávce 1 600  $\mu\text{g}/\text{den}$  (rozděleno do dvou dávek). Zařazeno bylo celkem 146 pacientů a ti to byli rozděleni do dvou ramen podle statutu léčby. Jednalo se o pacienty během prvních 7 dní klinických příznaků. Primárním cílem byla nutnost hospitalizace či návštěvy pohotovosti. U ITT populace bylo primárního cíle (tedy hospitalizace) dosaženo u 15 % pacientů bez léčby a u pouze 3 % pacientů léčených budesonidem (relativní redukce 91 %,  $p = 0,009$ ). Na obrázku 1 je uveden čas do udávaného vymizení příznaků u obou skupin pacientů.

Bezpečnostní profil budesonidu se nevyvíjel dosavadním zkušenostem a závažnější nežádoucí účinky terapie se neobjevily.

Limitací studie je její nezaslepený design a druhou pak její předčasné ukončení, které bylo způsobeno organizačně technickými aspekty organizace klinických hodnocení v Británii v době jednotlivých protiepidemických opatření.

Data z této studie vypadají impozantně, zejména vzhledem k významně pozitivnímu bezpečnostnímu profilu inhalačních glukokortikoidů a poměru rizika/přínosů. Na druhou stranu je vhodná jistá opatrnost. V budoucnu očekáváme data z dalších studií, které by měly zpřesnit počáteční poznatky o účinnosti inhalačních glukokortikoidů.

Diskutována je také potenciální zaměnitelnost jednotlivých molekul inhalačních glukokortikoidů. Dostupná data pro ostatní zástupce zatím nejsou, nicméně vzhledem k dosavadním zkušenostem s touto léčbou u pacientů s astma bronchiale a chronické obstrukční plicní nemocí nepředpokládáme významné rozdíly.

## Závěr

Dle dostupných dat, zejména ze studie STOIC, se zdá terapie inhalačními glukokortikoidy vysoce efektivní u pacientů v časných stadiích covidu-19 s významným potenciálem ve smyslu redukce progresu onemocnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

## LITERATURA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708–20.
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(6): 757–67.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Brmj*. 2020;370:m2980.
- Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *medRxiv*. 2020:2020.06.22.20137273.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Seve-

re Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(13): 1307–16.

- Kalyanaraman Marcello R, Dolle J, Grami S, Adule R, Li Z, Tatem K, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243027.

- Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol*. 2020; 95(1).

- Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, 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.

- Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7): 763–72.