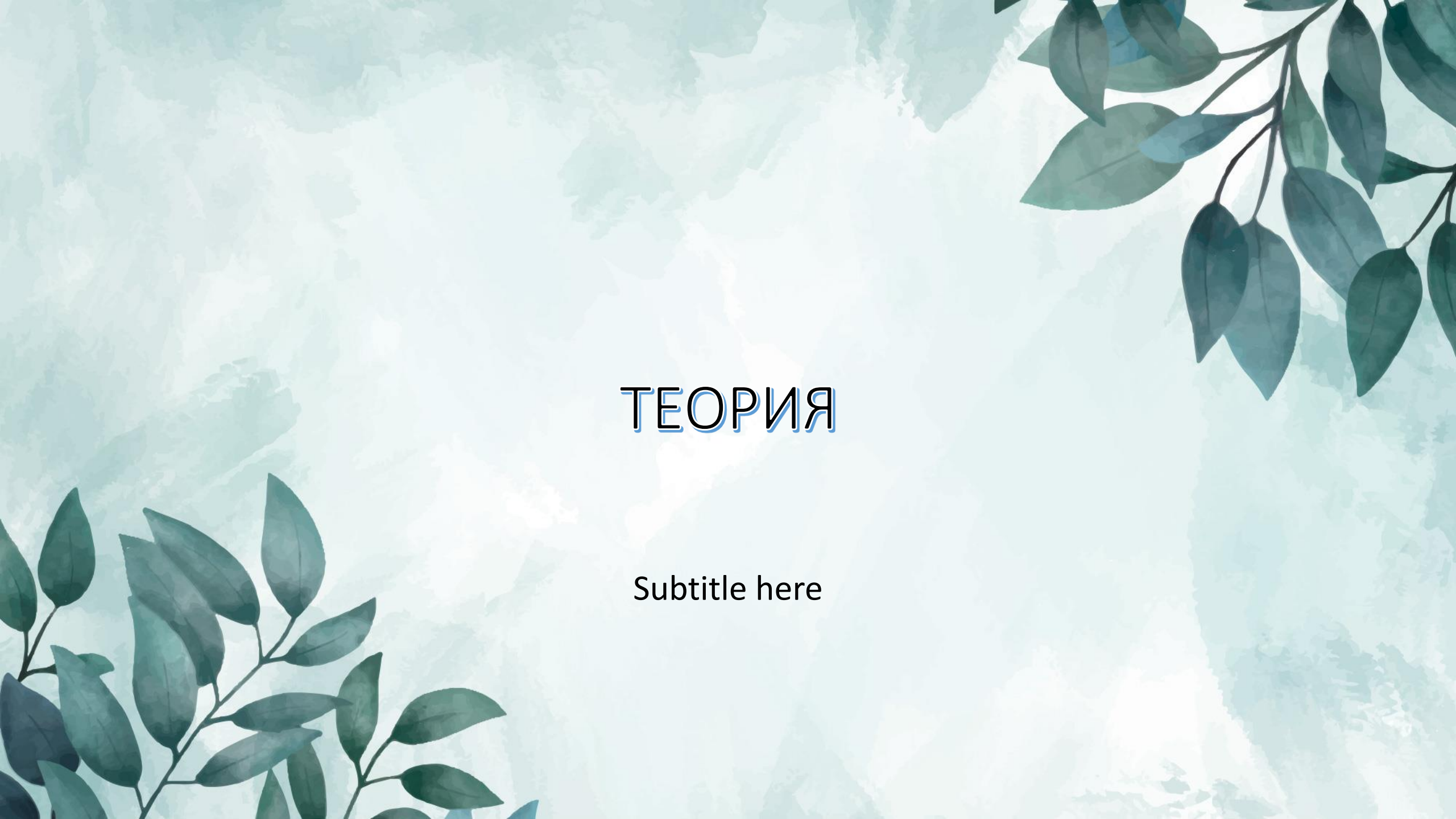




АНАЛИЗ  
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ  
НАЗНАЧЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ  
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ  
ПРИ COVID-19

В.А. Гридасов, О.Н. Домашенко



# ТЕОРИЯ

Subtitle here

# ТЕОРИЯ

Milne S, Li X, Yang CX и др.

Ингаляционные кортикостероиды подавляют гены, связанные с SARS-CoV-2, при ХОБЛ: результаты рандомизированного контролируемого исследования

В РКИ 63 пациентов с ХОБЛ в течение 12 недель получали терапию:

FOR 12 мкг **или**

формотерола / будесонида (FOR / BUD)  
12/400 мкг **или**

салметерола / флутиказона пропионата (SAL / FLU) 25/250 мкг, дважды в день)

ICS / LABA снижали экспрессию бронхиального эпителия генов ACE2 и ADAM17, связанных с SARS-CoV-2, по сравнению с одним LABA. Это может иметь значение для восприимчивости / тяжести COVID-19 при ХОБЛ

Исследователи согласны с международным консенсусом о том, что лечение ICS у пациентов с ХОБЛ должно быть продолжено по клиническим показаниям до тех пор, пока не будут получены дополнительные доказательства

# ТЕОРИЯ

Финни Л.Дж., Гланвилл Н., Фарн Н. и др.

Вдыхаемые кортикостероиды подавляют рецептор SARS-CoV-2 ACE2 за счет подавления интерферона I типа

Будесонид и беклометазон, оказывают схожее действие на ACE2, подтверждая, что, в отличие от нарушения антибактериального иммунитета, подавляющий эффект ICS на ACE2 не зависит от класса

Это согласуется с механизмом подавления интерферона, поскольку мы также показали ранее, что будесонид подавляет интерферон в степени, аналогичной FP

# ТЕОРИЯ

Николау Д.В., Бафадель М.

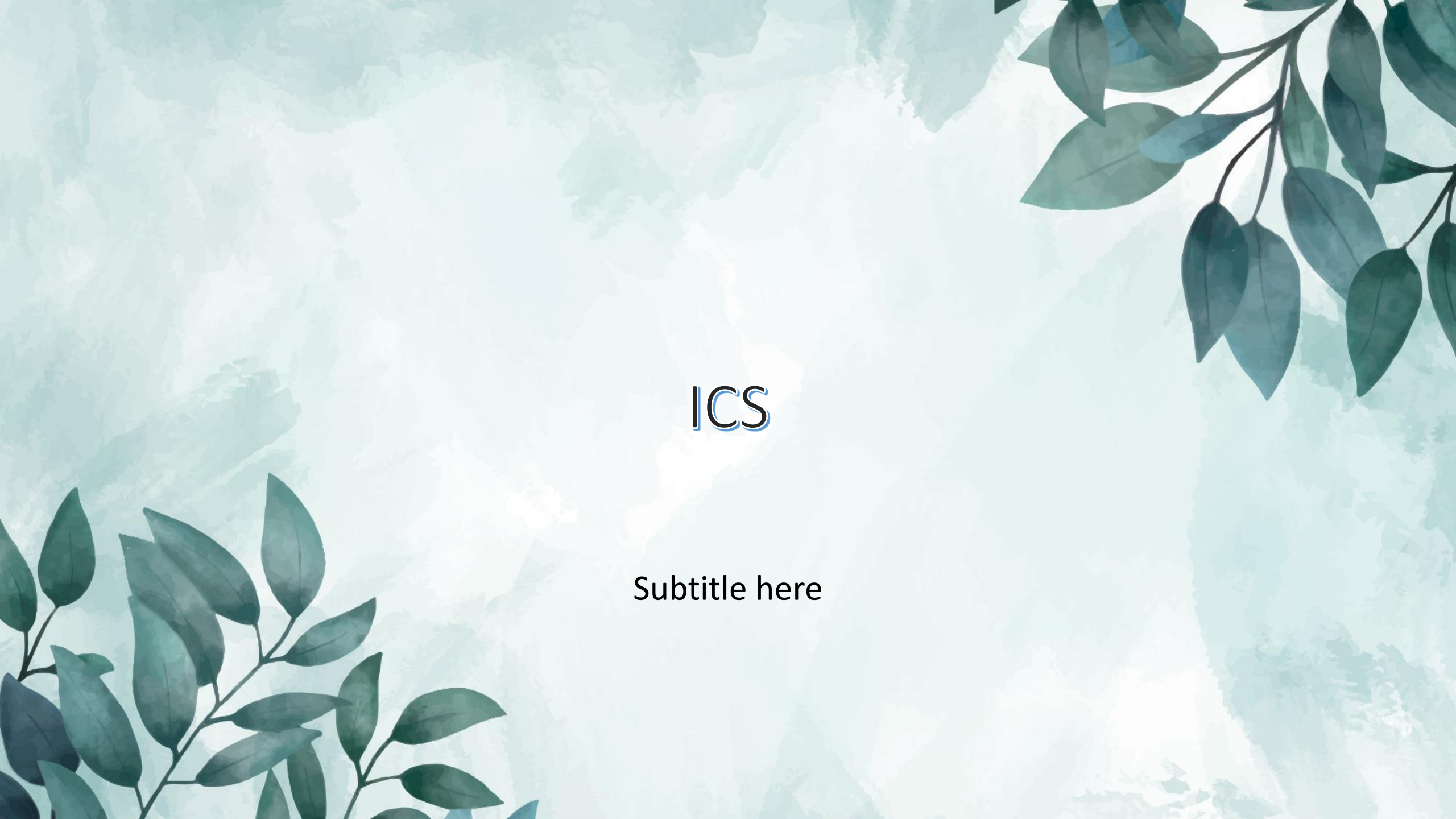
## Ингаляционные кортикостероиды при вирусных пандемиях: лечение COVID-19

ICS может выполнять двойную роль: уменьшать воспалительный ARDS-подобный ответ и оказывать прямое подавление репликации вируса

Хронические респираторные заболевания, вероятно, не являются основным фактором риска у пациентов с COVID-19. Отсутствие повышенной заболеваемости астмой и ХОБЛ было отмечено в нескольких странах, которые описали клинические характеристики пациентов с COVID-19

В глобальном масштабе Китай имеет самое высокое бремя ХОБЛ, однако в объединенном анализе 45 000 пациентов с COVID-19 менее 2% имели респираторные заболевания.

Защищает ли использование ICS от COVID-19, пока неизвестно, но отвергать эту гипотезу преждевременно.



# ICS

Subtitle here

# BUDESONIDE

Heinen N, Meister TL, Klöhn M, Steinmann E, Todt D, Pfaender S.

## Противовирусный эффект будесонида против SARS-CoV-2

Будесонид (небулайзер) улучшает механику легких и оксигенацию, у пациентов с ОРДС

Значительное снижение маркеров воспаления TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6

Кортикостероиды, такие как будесонид, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью

Тем не менее, дальнейшие исследования предполагаемых эффектов будесонида на ОРДС и воспаление в контексте инфекций SARS-CoV-2 еще предстоит выяснить.

Результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку фармакокинетика и легочная абсорбция лекарств пагубно сказываются на результатах лечения пациентов.

# BUDESONIDE

## Klimek L, Buhl R, Deitmer T, et al. Stellungnahme zum Einsatz von topisch-inhalativem Budesonid bei

Рамакришнан и др. выдвигают гипотезу: раннее введение ингаляционного BUD (1600 мкг/день) снижает вероятность необходимости срочной медицинской помощи и время до выздоровления при раннем лечении COVID-19

Исследование было небольшим и насчитывало всего 146 участников - 73 рандомизированных в группу «стандартной терапии» и 73 в группу BUD.

Объективные измерения: SpO<sub>2</sub>, T тела, результаты спирометрии и количественная ВН -не различались между группами

Время до клинического улучшения (7 дней(BUD) против 8,  $p = 0,007$ ). У 2% (BUD) поднялась температура в течение 14 дней после начала исследования, по сравнению с 8% пациентов контрольной группы ( $p = 0,051$ ). Побочные эффекты наблюдались у 5 пациентов (= 7%) в группе BUD.

Промежуточные результаты более крупного исследования фазы III (продолжается, 2617 пациентов) согласуются с этим. Влияние на госпитализацию или летальные исходы, связанные с COVID-19, незначительно (BUD: 59/692 [8,5%] против 100/968 [10,3%] пациентов) статистически не значимо

Эффект плацебо от ИКС при бронхиальной астме описывается как 21–46%, особенно когда в качестве критериев оценки используются параметры субъективного результата

Эффекты, выявленные в этом исследовании, могут определяться субъективным восприятием пострадавших пациентов, и их лечащие врачи могли оказаться под влиянием

Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, Van Hecke O, Ogburn E, Evans PH, Thomas NPB, Patel MG, Richards D, Berry N, Detry MA, Saunders C, Fitzgerald M, Harris V, Shanyinde M, de Lusignan S, Andersson MI, Barnes PJ, Russell REK, Nicolau DV Jr, Ramakrishnan S, Hobbs FDR, Butler CC; PRINCIPLE Trial Collaborative Group.

## Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial

4700 участников были случайным образом распределены на лечение **(BUD)** ( $n = 1073$ ), обычную помощь ( $n = 1988$ ) или другие виды лечения ( $n = 1639$ )

Модель первичного анализа включает 2530 участников, инфицированных SARS-CoV-2, из которых 787 - **(BUD)**, 1069 - в группе обычного лечения и 974 - получают другое лечение

В группе **(BUD)** было преимущество во времени до первого выздоровления, о котором сообщалось самим, - примерно 2,94 дня по сравнению с группой обычного лечения (11,8 дней) против 14,7), с вероятностью превосходства больше 0,999, соответствие заранее определенному порогу превосходства 0 · 99

Для госпитализации или исхода смерти расчетный показатель составлял 6,8% (95% ИМК от 4,1 до 10,2) в группе **(BUD)** по сравнению с 8,8% (от 5,5 до 12,7) в группе обычного лечения. группа (оценочная абсолютная разница 2 · 0% [95% BCI -0 · 2 до 4 · 5]; отношение шансов 0 · 75 [95% BCI 0 · 55 до 1 · 03]), с вероятностью превосходства 0,963, ниже заранее установленного порога превосходства 0,975.

У 2 участников **(BUD)** и 4 в группе обычного лечения были серьезные побочные эффекты (госпитализация, не связанная с COVID-19).

**BUD сокращает** время до выздоровления, с шансом также снизить количество госпитализаций или смертей (хотя наши результаты не соответствовали порогу превосходства) у людей с COVID-19

# CICLESONIDE

Iwabuchi, Keisuke & Yoshie, Koichiro & Kurakami, Yuichi & Takahashi, Kota & Kato, Yoshio & Morishima, Tsuneo

Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia

CIC, стероидное соединение, используемое путем ингаляции для лечения бронхиальной астмы и контроля других воспалений, связанных с бронхиальным трактом

Доказанная сильная противовирусную активность против SARS-COV-2

Присутствие в легких в течение относительно длительного времени, чтобы контролировать местное воспаление, а также ингибировать пролиферацию вируса за счет его противовирусной активности

# CICLESONIDE

Мацуяма С., Кавасае М., Нао Н. и др.

Вдыхаемый стероид циклесонид блокирует репликацию РНК SARS-CoV-2, воздействуя на комплекс репликации-транскрипции вируса в культивируемых клетках

Клинические испытания начаты в японских больницах по схеме 400 мкг CIC (2-3 раза в день; всего 1200 мкг / день) в течение 2 недель. Сообщалось о нескольких случаях пневмонии, вызванной COVID-19, при успешном лечении CIC

Благоприятные эффекты CIC у пациентов связаны с вмешательством в репликацию вируса и ослаблением воспалительных реакций

Концентрация CIC, которая эффективно снижает репликацию SARS-CoV-2 в дифференцированных клетках HBTE, была в 10 раз ниже ( $EC_{90} = 0,55 \text{ мкМ}$ ), чем концентрация, необходимая для подавления репликации в клетках VeroE6 / TMPRSS2 или Calu-3

Исследование *in silico* показало прямое взаимодействие между CIC и nsp15 SARS-CoV-2, т.е. CIC специфически блокирует репликацию коронавируса, хотя лежащий в основе молекулярный механизм не ясен

Необходимы дополнительные эксперименты, чтобы объяснить механизм действия CIC и то, зависит ли он от отрицательной или положительной цепи вирусной РНК

# CICLESONIDE

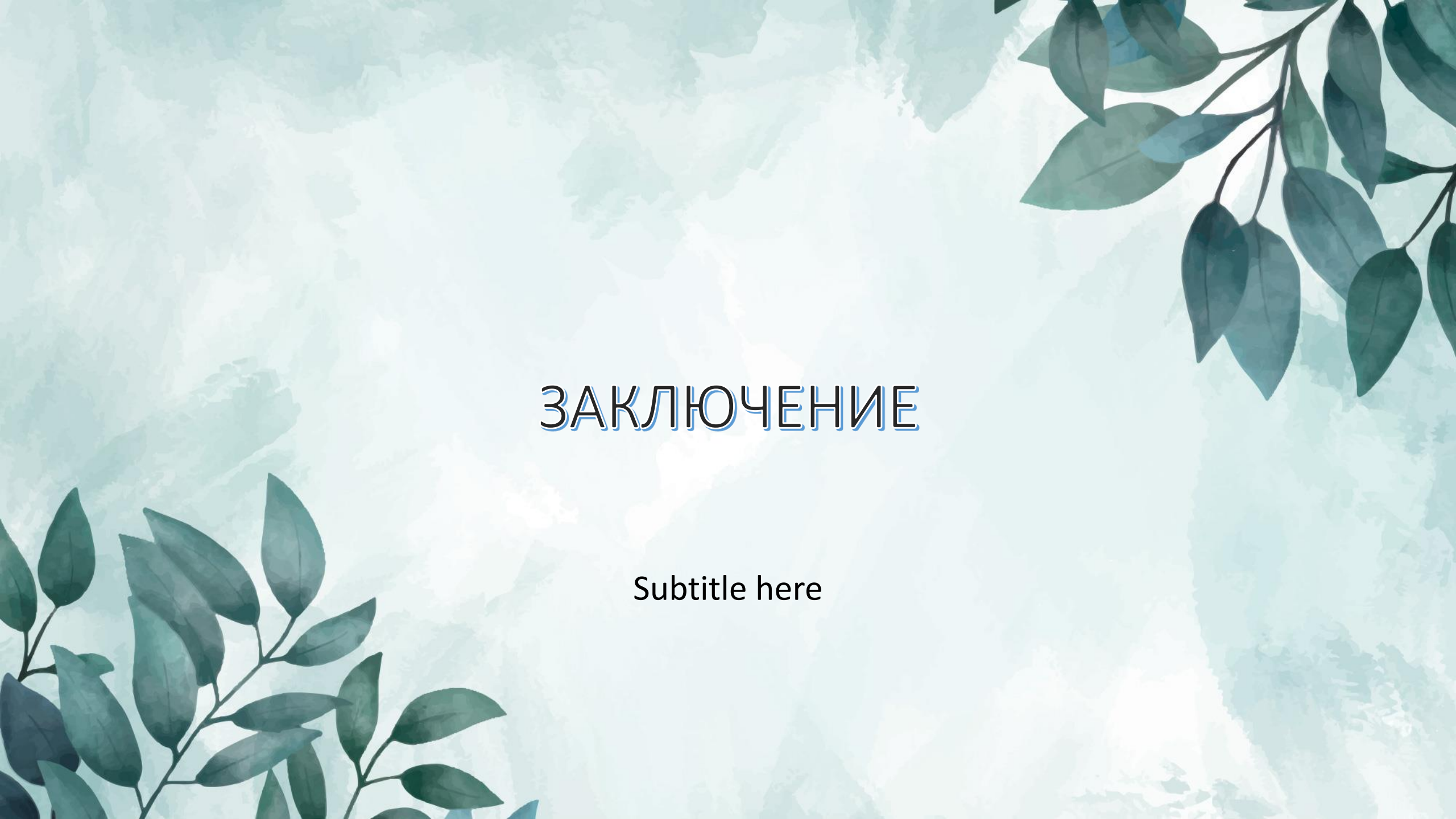
Husby A, Pottegård A, Hviid A.  
Связь между использованием ингаляционных  
кортикостероидов и исходами COVID-19

Среди 6267 госпитализированных пациентов с SARS - CoV - 2 614 (9,8%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и 677 (10,8%) умерли в течение 30 дней

Использование ICS было связано с отношением рисков 1,09 (95% ДИ [ДИ], от 0,67 до 1,79) для поступления в ОИТ и 0,78 (95% ДИ, 0,56 до 1,11) для смерти по сравнению с использованием бронходилататоров

По сравнению с отсутствием использования ИКС в целом отношение рисков поступления в ОИТ или смерти составило 1,17 (95% ДИ, 0,87–1,59) и 1,02 (95% ДИ, 0,78–1,32), соответственно

Результаты не подтверждают влияние использования ИКС на исходы COVID-19

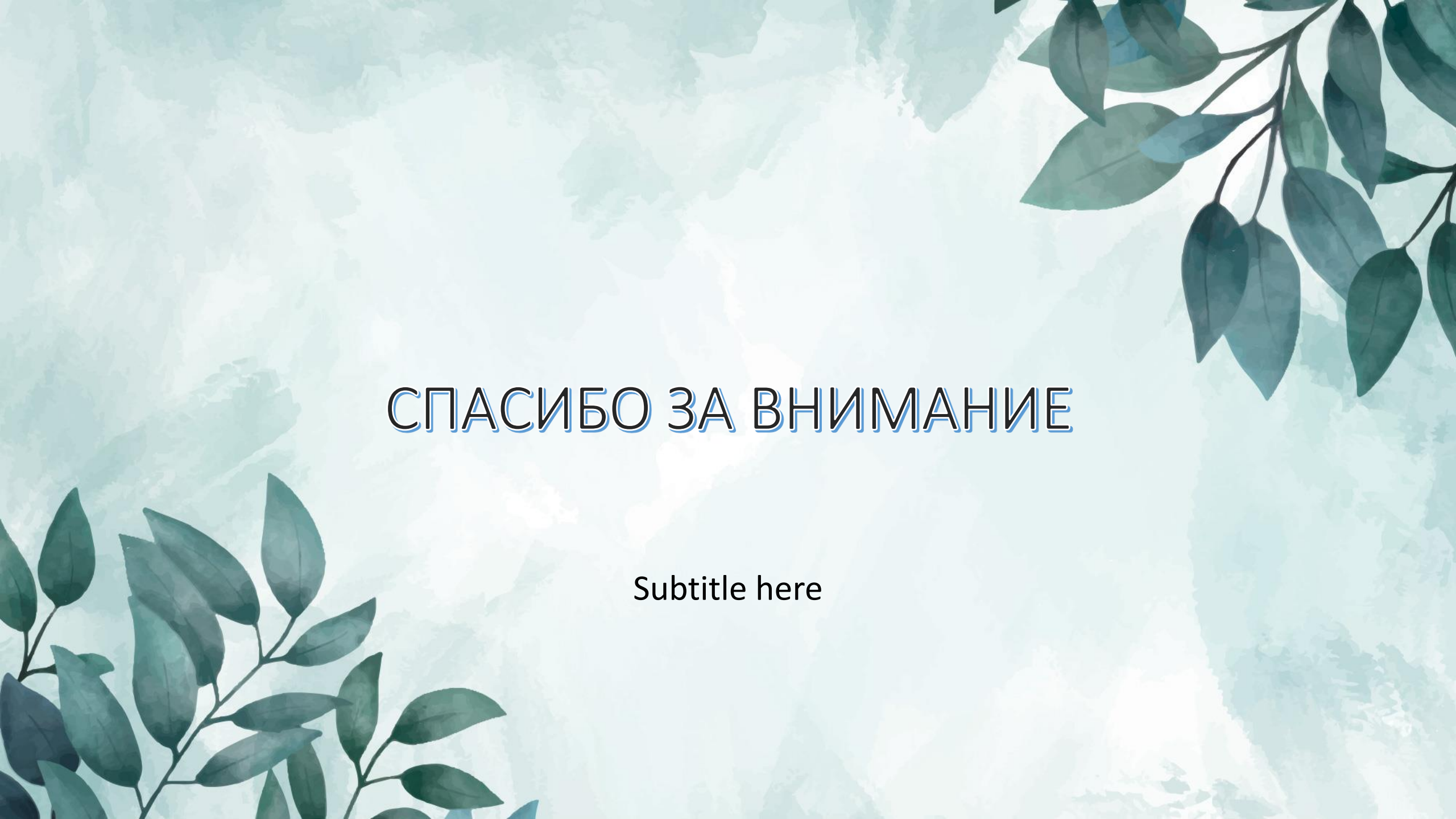


# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Subtitle here

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ICS как терапевтическое вмешательство все еще требует изучения
- Клинические испытания, оценивающие их эффективность при COVID-19, продолжаются в различных клинических условиях, ([NCT04416399](#) [Великобритания]; [NCT04355637](#) [Испания]; [NCT04193878](#) [США]; [NCT04331470](#). [Иран]; [NCT04377711](#) [США]; [NCT04330586](#) [Южная Корея])
- На данный момент будесонид и циклосонид являются перспективными препаратами для применения у пациентов с COVID-19 на ранних сроках



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Subtitle here