

## ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ И COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

*David M.G. Halpin,<sup>1,2</sup> Dave Singh,<sup>2,3</sup> and Ruth M. Hadfield<sup>2,4</sup>*

Нет данных о пользе или вреде ингаляционных стероидов при COVID-19. Важно, чтобы эпидемиологические исследования COVID-19 включали подробную информацию о сопутствующих заболеваниях и предшествующем лечении, чтобы помочь ответить на этот вопрос.

Текущая пандемия коронавируса 2019 года (COVID-19), вызванная инфекцией тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), поднимает важные вопросы относительно того, влияет ли преморбидное использование или продолжающееся введение ингаляционных кортикостероидов (ICS) на организм человека. Исходы острых респираторных инфекций, вызванных коронавирусом. Многие врачи обеспокоены тем, следует ли людям, инфицированным SARS-CoV-2 и принимающим ICS, продолжать их или прекратить, учитывая, что ICS часто считается иммунодепрессивным. Возникает ряд ключевых вопросов. Есть ли у людей с астмой или ХОБЛ повышенный риск развития COVID-19? Модифицирует ли ICS этот риск, увеличивая или уменьшая его? Влияет ли ICS на клиническое течение COVID-19? (фигура 1). Следует также учитывать, влияет ли ICS на риск развития COVID-19 или клиническое течение COVID-19 у людей, не страдающих заболеваниями легких (рисунок 1).

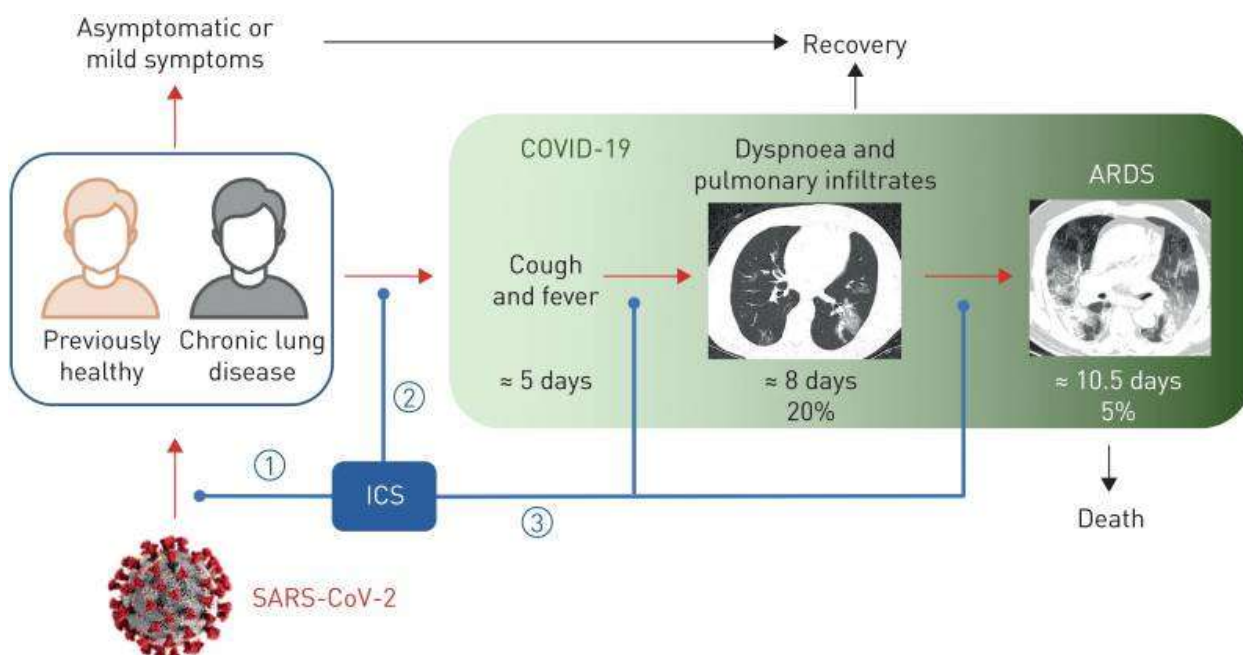


Рисунок 1. Возможные этапы развития и эволюции инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), на которую могут положительно или отрицательно повлиять ингаляционные кортикостероиды (ICS). 1) Заражение SARS-CoV-2; 2) развитие болезни коронавирус 2019 (COVID-19); 3) прогрессирование COVID-19. ОРДС: острый респираторный дистресс-синдром.

COVID-19 имеет начальный период, характеризующийся кашлем и лихорадкой, с последующим развитием одышки примерно через 8 дней у ~ 20% пациентов, с легочными инфильтратами примерно у 10% [1, 2]. Примерно у 5% пациентов, госпитализированных,

развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в среднем через 10,5 дней после появления симптомов [2].

Модели *in vitro* предполагают нарушение выработки интерферона и других противовирусных врожденных иммунных ответов на экспериментальный риновирус и инфекцию гриппа как при астме, так и при ХОБЛ, и это потенциально может повысить восприимчивость к вирусным инфекциям, включая COVID-19. Однако не все исследования повторили эти результаты [3]. Например, исследование реакции детей-астматиков на естественные простуды, в том числе вызванные коронавирусом, показало соответствующую врожденную реакцию [4]. Эти противоположные результаты могут отражать неоднородность врожденных иммунных ответов между людьми и / или вариабельность ответа на различные вирусы [5].

Удивительно, но распространенность хронических респираторных заболеваний среди пациентов с SARS и COVID-19 оказалась ниже, чем среди населения в целом [6]. Это не относится к другим хроническим заболеваниям и заставляет нас предположить, что заболевание легких, поведение пациентов или, что более вероятно, их лечение могут иметь некоторый защитный эффект. К сожалению, пациенты с основным заболеванием легких, у которых развивается COVID-19 и госпитализированы, имеют худшие результаты: летальность составляет 6,3% по сравнению с 2,3% в целом в Китае [7]. Эти люди могут иметь меньше резервов, чтобы справиться с легочными эффектами тяжелой инфекции, или их иммунопатологические отклонения могут сделать их более восприимчивыми к развитию легочного воспаления и ОРДС.

ИКС, отдельно или в комбинации с бронходилататорами, широко используются при лечении астмы [8], а в сочетании с бронходилататорами играют роль в лечении некоторых пациентов с ХОБЛ [9]. Существует ряд парадоксов относительно их влияния на вирусные инфекции и частоту обострений, которые актуальны при рассмотрении использования ICS во время пандемии COVID-19. Использование ИКС при астме и ХОБЛ связано с повышенным риском инфекций верхних дыхательных путей [10, 11]. У людей с ХОБЛ использование ИКС связано с более высокой распространенностью пневмонии [12] и изменением микробиома легких, но не с изменением выявления респираторных вирусов [13]. Доказательства астмы менее ясны, но по крайней мере одно обсервационное исследование показало повышенный риск пневмонии или инфекций нижних дыхательных путей [14]. Исследования *in vitro* показали, что кортикостероиды могут нарушать противовирусные врожденные иммунные ответы [15, 16] и что использование ICS приводит к замедлению выведения вируса [17]. Однако другие исследования показали нормальный ответ у пациентов на ИКС [18]. Важно отметить, что большинство исследований было проведено с риновирусом, и могут быть различия в реакции на другие вирусы.

И наоборот, есть свидетельства того, что прием ICS может быть полезным при борьбе с вирусными инфекциями, особенно вызванными коронавирусом. Предварительная обработка клеток респираторного эпителия человека *in vitro* будесонидом в сочетании с гликопирронием и формотеролом оказывает ингибирующее действие на репликацию коронавируса HCoV-229E и продукцию цитокинов [19]. Более того, ранние, еще не прошедшие экспертную оценку данные предполагают, что циклезонид блокирует репликацию РНК SARS-CoV-2 *in vitro* [20] и подавляет цитопатическую активность SARS-CoV-2 [21], что может иметь большое значение для снижения риска развития COVID-19 в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 или уменьшение тяжести заболевания.

Использование ICS, несомненно, снижает частоту обострений как астмы, так и ХОБЛ. Если люди со стабильной астмой прекращают или снижают свой ICS ненадлежащим образом в ответ на опасения по поводу иммуносупрессии и опасения по поводу развития COVID-19, они могут подвергаться значительному риску обострения. Примерно 40–60% случаев ХОБЛ и до 80% обострений астмы вызваны вирусными инфекциями, включая обычные коронавирусы [22]. Следовательно, использование ICS должно либо снизить риск заражения, либо изменить последующую воспалительную реакцию и повреждение легких. *In vitro* кортикостероиды подавляют высвобождение цитокинов, вызванное риновирусами и респираторно-синцитиальными вирусами [3], но время воздействия ICS представляется важным при предварительном лечении менее эффективным, чем введение во время инфекции [23].

В планах самоконтроля пациентам с астмой рекомендуется увеличивать дозу ИКС в начале обострения, чтобы снизить риск прогрессирования до тяжелого события и уменьшить потребность в пероральных кортикостероидах. У людей с COVID-19 кортикостероиды теоретически могут модулировать воспалительную реакцию и снижать риск развития ОРДС. Системные кортикостероиды широко использовались во время предыдущих вспышек коронавируса (SARS и ближневосточный респираторный синдром (MERS)); однако систематический обзор опубликованной литературы об их использовании при SARS не позволил сделать вывод о том, что лечение было эффективным, и были некоторые доказательства возможного вреда [24]. Текущее временное руководство Всемирной организации здравоохранения по клиническому ведению COVID-19 не рекомендует использовать системные кортикостероиды вне клинических испытаний [25]. В настоящее время имеются доказательства очень низкого качества из отчета о серии случаев из Японии об улучшении состояния трех пациентов с COVID-19, которым потребовался кислород, но не поддерживающая вентиляция легких после введения циклосонида путем ингаляции [26]. Контрольной группы не было, и неизвестно, улучшилось бы состояние пациентов спонтанно.

Мы провели быстрый систематический обзор, чтобы оценить, является ли преморбидное использование или продолжающееся введение ингаляционных стероидов фактором риска неблагоприятных исходов при острых респираторных инфекциях, вызванных COVID-19, SARS или MERS. Обзор был проведен с использованием контрольного списка PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) в марте 2020 года [27]. Мы провели поиск в PubMed, EMBASE, Scopus и Google Scholar на предмет соответствующих исследований (COVID-19, SARS, MERS или коронавирус) и «кортикостероидов». Поскольку не предполагалось, что будут доступны для анализа какие-либо рандомизированные контролируемые клинические испытания, подходили для включения в исследование случай – контроль, когортные исследования и серии случаев при условии, что данные из группы сравнения были доступны.

Всего с помощью поисковых стратегий была идентифицирована 771 публикация. Рефераты этих публикаций были просмотрены двумя рецензентами (D.M.G. Halpin и D. Singh), и 59 публикаций были отобраны для полнотекстового обзора. После изучения полных текстов, включая переводы на китайский язык, не было выявлено публикаций, содержащих данные о предыдущем использовании ICS у пациентов с инфекцией SARS, MERS или COVID-19. Не было данных ни для качественного, ни для повествовательного ответа на вопрос обзора.

В нескольких исследованиях действительно сообщалось о распространенности сопутствующих заболеваний, включая хронические респираторные заболевания, а иногда

и астму или ХОБЛ, но в общих исследованиях не было или почти не было информации о преморбидном состоянии здоровья пациентов или принимаемых лекарствах. Даже если бы были доступны данные о распространенности использования ИКС, их интерпретация была бы невозможна без данных о тяжести основного респираторного заболевания, чтобы можно было внести поправку на это как на смешивающий фактор.

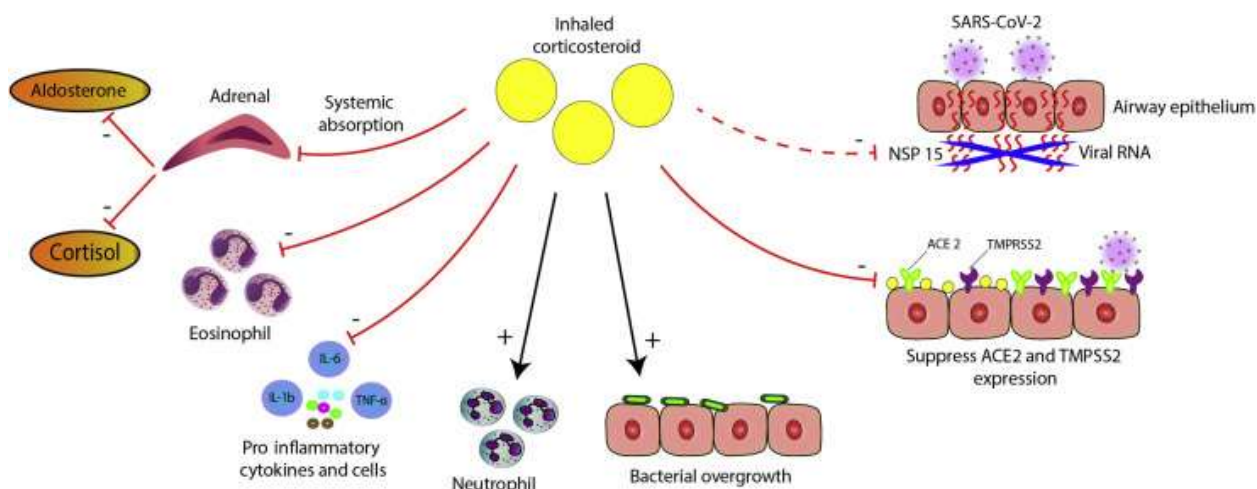
В настоящее время нет данных о том, является ли преморбидное применение или продолжающееся введение ИКС фактором неблагоприятных или благоприятных исходов при острых респираторных инфекциях, вызванных коронавирусом. Срочно необходимы дополнительные данные и исследования. Для начала важно, чтобы эпидемиологические исследования COVID-19 включали подробную информацию о сопутствующих заболеваниях пациентов и предшествующем приеме лекарств, чтобы можно было провести анализ возможных преимуществ или вреда ICS, или другой терапии. Рандомизированные контролируемые интервенционные исследования также необходимы для оценки преимуществ ICS в лечении COVID-19 как у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, так и без них. Это началось [28, 29].

В настоящее время в условиях этой пандемии COVID-19 клиницисты должны знать, что нет никаких доказательств в поддержку отмены ICS у пациентов, получавших эти препараты, и это может быть вредным. Пациентам с астмой и ХОБЛ, у которых наблюдается стабилизация при использовании ИКС, следует продолжить лечение. Если есть неуверенность в диагнозе, врачи должны с большей осторожностью назначать ИКС или ИКС /  $\beta$ -агонист длительного действия у пациентов без четких объективных свидетельств астмы. Точно так же нет никаких доказательств, позволяющих изменить рекомендации пациентам с астмой о повышении дозы ИКС в начале обострения.

### **Использование ингаляционных кортикостероидов при астме и коронавирусной болезни 2019**

Ингаляционные кортикостероиды (ICS) используются в качестве противовоспалительной контролирующей терапии, назначаемой отдельно или в комбинации с бронходилататорами длительного действия при стойкой астме. Пандемия нового коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) неизбежно привлекла внимание к тому, может ли ICS предрасполагать к инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), особенно у пожилых, мужчин, тучных курильщиков с сопутствующими заболеваниями, включая хронические заболевания легких. Заболевания, которые подвержены тяжелой инфекции COVID-19 и худшие исходы. На более поздних стадиях инфекции COVID-19 наблюдается острый воспалительный каскад цитокинов, включая интерлейкин 1-бета (IL-1 $\beta$ ), IL-6 и фактор некроза опухоли альфа. Это, в свою очередь, приводит к гиперовоспалительному состоянию и коагулопатии с острым респираторным дистресс-синдромом и сопутствующим высоким уровнем морали. База данных Соединенного Королевства (Великобритания), содержащая 17 миллионов взрослых пациентов, сообщила, что наличие астмы без недавнего перорального приема кортикостероидов было связано с повышением риска больничной смерти на 11% при COVID-19 и на 25% повышенным риском у тех, кто недавно перорально использовал кортикостероиды. Исследование UK RECOVERY при COVID-19 показало, что лечение дексаметазоном 6 мг в день у пациентов 2014 года по сравнению с обычным уходом у 4321 пациента привело к снижению смертности на 20% и 35% среди тех, кому требовался только кислород или инвазивная вентиляция соответственно. Хотя ICS демонстрирует дозозависимую системную абсорбцию из легких, степень сопутствующей

системной активности глюкокортикоидов у пациентов с астмой относительно низка по сравнению с пероральными кортикостероидами. В настоящее время неизвестно, может ли ICS иметь другой профиль риска и пользы при COVID-19. Рисунок 1).



Изображены предполагаемые положительные и отрицательные эффекты ICS при инфекции COVID-19 на (A) вирусную репликацию SARS-CoV-2, включая специфические эффекты мометазона фууроата и циклесонида на неструктурный белок 15, (B) снижение экспрессии ACE2 и TMPRSS2, (C) подавление провоспалительных цитокинов, включая IL-6, (D) стимулирование вторичной бактериальной инфекции, (E) эффекты на нейтрофилы и эозинофилы, и (F) подавление надпочечниковой секреции кортизола и альдостерона. ACE2, ангиотензинпревращающий фермент 2; COVID-19, коронавирусная болезнь 2019; ИКС, ингаляционные кортикостероиды; ИЛ-6, интерлейкин 6; SARS-CoV-2, тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2; TMPRSS2, трансмембранная сериновая протеаза 2.

Опасения по поводу использования ICS у пациентов с астмой и COVID-19 возникают из-за потенциальных иммуносупрессивных эффектов в легких, особенно в присутствии нарушенной защиты хозяина. Здесь предпосылка состоит в том, что кортикостероиды могут способствовать репликации вируса, замедлению выведения вируса, а также могут предрасполагать к вторичной бактериальной инфекции. Канадское когортное исследование пациентов с астмой показало, что текущее воздействие ICS сопровождалось относительным увеличением риска бактериальной пневмонии на 45%. Напротив, исследование инфекции гриппа А H1N1 среди 1520 госпитализированных пациентов в Соединенном Королевстве показало, что пациенты с астмой на 49% реже нуждались в интенсивной терапии или имели меньшую вероятность смерти, чем пациенты без астмы, что было связано с использованием ICS.

Это предполагает возможность классического эффекта ICS, обеспечивающего защиту от вирусных инсультов у пациентов с астмой, что может быть связано с подавлением цитокинов ниже по течению. В пользу этой гипотезы наблюдалось подавляющее действие будесонида *in vitro* на продукцию цитокинов, включая IL-6 и IL-8, с использованием первичных культур эпителиальных клеток носа и трахеи человека, тогда как другое исследование *in vitro* обнаружило системное подавление IL-6 будесонидом.<sup>1, 2</sup> Это может быть особенно актуально, потому что повышенные уровни IL-6 сильно связаны с худшими исходами у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 с признаками гипервоспаления. Кроме того, было обнаружено, что в клетках мокроты 330 пациентов с астмой использование ICS было связано со сниженной экспрессией генов ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранной сериновой протеазы 2, оба

из которых являются основными мембраносвязанными рецепторами, участвующими в клетке-хозяине. запись SARS-CoV-2. <sup>3</sup> Более того, у пациентов с астмой 2 типа воздействие экзогенного IL-13 в эпителиальных клетках первичных дыхательных путей *ex vivo* снижает ангиотензинпревращающий фермент 2 и увеличивает экспрессию трансмембранной сериновой протеазы 2. <sup>4</sup> Неизвестно, приводит ли измененная экспрессия клеточного рецептора к снижению вирусной нагрузки при терапии ИКС.

Кроме того, есть предварительные данные, свидетельствующие о более специфическом благотворном эффекте ИКС при COVID-19. В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что циклезонид и мометазон, но не флутиказон; будесонид или беклометазон подавляют репликацию SARS-CoV-2 в той же степени, что и лопинавир. <sup>5</sup> Ингибирующее действие циклесонида на репликацию SARS-CoV-2 опосредовано неструктурным белком 15. Имеются сообщения о случаях пневмонии COVID-19, успешно вылеченной ингаляционным циклесонидом, но нет данных текущих рандомизированных контролируемых исследований

(ClinicalTrials. идентификаторы gov , NCT04416399 , NCT04381364 , NCT04377711) были доступны. Что касается пневмонии COVID-19, ингаляционный циклесонид обеспечивает высокое альвеолярное отложение и длительную задержку в легких благодаря образованию внутриклеточных конъюгатов жирных кислот, а также вызывает минимальные системные побочные эффекты при более высоких дозах.

Исследования в области информатики здоровья могут помочь выяснить, облегчают ли ICS или ухудшают исходы COVID-19 у пациентов с астмой, особенно если посмотреть на эффекты зависимости от дозы. Одно исследование британской базы данных среди 817973 человек с астмой выявило незначительное увеличение смертности, связанной с COVID, на 10%, связанной с использованием низких или средних доз ICS, и значительное увеличение на 52% с использованием ICS с высокими дозами, что правдоподобно объясняется смешением из-за серьезности заболевания. Рандомизированные контролируемые исследования также могут быть оправданы у пациентов, не страдающих астмой, для подтверждения того, может ли вторичная профилактика с помощью ИКС, включая циклесонид или мометазон, предотвратить прогрессирование ранней инфекции COVID-19 у восприимчивых пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Между тем, для больных астмой

## Сноски

Раскрытие информации: д-р Липуорт сообщает о получении грантов и личных гонораров от Sanofi, AstraZeneca и Teva; отчеты о получении личных гонораров от Cipla, Glenmark, Lupine, Vectura, Dr Reddy's и Novartis; сообщает о получении грантов, личных гонораров и другой поддержки от Кьези; отчеты о получении личных гонораров от Черкесии и Thorasys, помимо представленных работ; а сын доктора Липворта - сотрудник AstraZeneca. Д-р Чен не сообщает о конфликте интересов. Д-р Куо сообщает о получении личных гонораров от AstraZeneca и Chiesi, относящихся к представленной работе, и от Черкесии, помимо представленных работ.

## Ссылки

1. Ямая М., Нишимура Х., Дэн Х. Ингибирующее действие гликопиррония, формотерола и будесонида на репликацию коронавируса HCoV-229E и продукцию цитокинов первичными культурами эпителиальных клеток носа и трахеи человека. *Respir Investig.* 2020; 58 (3): 155–168. [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

2. Суда К., Цурута М., Эом Дж. Острое повреждение легких вызывает сердечно-сосудистую дисфункцию: эффекты ИЛ-6 и будесонида / формотерола. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 45 (3): 510–516. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
3. Peters MC, Sajuthi S., Deford P. Гены, связанные с COVID-19, в клетках мокроты при астме: связь с демографическими особенностями и кортикостероидами [электронная публикация перед публикацией]. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>, по состоянию на 27 июня 2020 г. [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ]
4. Кимюра Х., Франциско Д., Конвей М. Воспаление 2 типа модулирует ACE2 и TMPRSS2 в эпителиальных клетках дыхательных путей [электронная публикация перед публикацией]. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>, по состоянию на 27 июня 2020 г. [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ]
5. Мацуюма С., Кавасае М., Нао Н. Ингаляционный кортикостероид циклесонид блокирует репликацию РНК коронавируса, воздействуя на вирусный NSP15. *bioRxiv*. 2020 doi: 10.1101 / 2020.03.11.987016. [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

### **Ингаляционные стероиды уменьшают количество генов, связанных с SARS-CoV-2, при ХОБЛ**



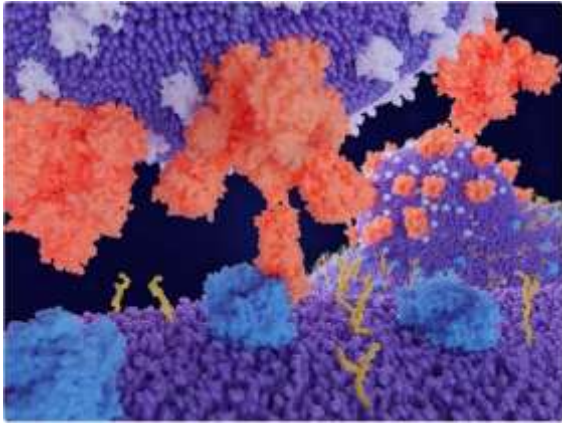
*По д - р Liji Томас, MD25 августа 2020 г.*

Хроническое заболевание легких, называемое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), увеличивает риск тяжелой формы COVID-19. Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) обычно назначают для стабилизации дыхательной функции у этих пациентов, но связанный с этим риск бактериальной инфекции отпугивает некоторых медицинских работников от их использования. Более того, исследования *in vitro* показывают, что они оказывают иммуносупрессивное действие на клетки, подвергшиеся воздействию вирусов. Нет данных, свидетельствующих о влиянии ИКС на восприимчивость к COVID-19 или тяжесть инфекции у пациентов с ХОБЛ.

### **ICS / LABA против монотерапии LABA**

Новое исследование, опубликованное на сервере препринтов *medRxiv* \*, направлено на изучение влияния лечения ICS на экспрессию специфических генов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, в эпителиальных клетках бронхов в рамках проспективного интервенционного дизайна. Известно, что ХОБЛ может повышать экспрессию ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) в легких человека. Однако исследования *in vitro* показывают, что ICS снижает экспрессию ACE2. Наблюдательные исследования показали, что как при астме, так и при ХОБЛ использование ICS снижает концентрацию мРНК ACE2 в мокроте.





Связывание белка шипа коронавируса (красный) с рецептором ACE2 (синий) на клетке человека приводит к проникновению вируса в клетку, как показано на заднем плане. Кредит изображения: Хуан Гертнер / Shutterstock

В исследовании DISARM исследователи рандомизировали 68 добровольцев с ХОБЛ от легкой до очень тяжелой степени, которые получали либо ICS вместе с бета-агонистом длительного действия (LABA), либо только LABA. Большинство из них были мужчинами, степень закупорки дыхательных путей варьировалась от умеренной до тяжелой.

Режимы в двух группах включали формотерол / будесонид 12/400 мкг два раза в день или салметерол / флутиказон пропионат 25/250 мкг два раза в день для первой группы и формотерол 12 мкг два раза в день для второй. Бронхоскопия была выполнена, чтобы получить образцы бронхиальных эпителиальных клеток от 6 -го по 8 -й генерации бронхов. Затем они провели секвенирование РНК, чтобы определить экспрессию гена во всем транскриптоме.

### **ICS может подавить экспрессию ACE2**

Они обнаружили, что на исходном уровне не было заметной разницы в экспрессии генов между двумя группами. Экспрессия ACE2 снижалась с возрастом, но повышалась у курильщиков. Однако добровольцы, получавшие формотерол и будесонид по сравнению с одним формотеролом, имели более низкую экспрессию гена ACE2, который является рецептором вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, и гена протеазы клеток человека ADAM17. Подгруппа только LABA показала значительно повышенную экспрессию этих генов. Подгруппа, получавшая терапию салметеролом / флутиказоном, не показала значительных изменений относительно исходного уровня.

Однако по сравнению с подгруппами, получавшими только LABA, обе группы комбинированной терапии показали более низкую экспрессию ACE2, тогда как экспрессия ADAM17 была ниже в подгруппе формотерола / будесонида. Это указывает на то, что ICS подавляет транскрипцию этих генов, говорят исследователи.

### **Связанные истории**

5-аминолевулиновая кислота подавляет инфекцию SARS-CoV-2 in vitro

SARS-CoV-2 в основном распространяется в домашних условиях и в домашних условиях.

Новое исследование малых некодирующих РНК и SARS-CoV-2

Поиск по всему транскриптому показывает, что гены, которые активируются лечением только LABA, подавляются комбинацией терапии ICS / LABA и наоборот. Однако обе



подгруппы ICS / LABA продемонстрировали одинаковую тенденцию в эффектах экспрессии генов.

### **Гены ACE2 / ADAM17, связанные с генами врожденного иммунитета**

Говорят, что гены коэкспрессируются, если их уровни транскрипции коррелируют. Это может позволить изучить биологическую функцию генов, которые являются активными одновременно. Исследователи изучили гены, экспрессирующиеся одновременно с важными генами, связанными с SARS-CoV-2, до лечения. Они обнаружили, что эти гены экспрессируются синхронно с генами врожденного иммунного ответа, особенно с генами, принадлежащими к интерферону I типа (IFN-1) и противовирусным путям.

Хотя подавление ACE2 должно иметь защитный эффект за счет снижения восприимчивости клеток-хозяев к SARS-CoV-2, эта молекула также является важным контррегуляторным компонентом системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Следовательно, его дефицит может вызвать острое повреждение легких, опосредованное ангиотензином-II / AT1.

Коэкспрессируемые гены, также подавляемые ICS

Исследование также показывает, что гены, которые коэкспрессируются с теми генами, которые являются ключевыми для инфекции SARS-CoV-2, также ко-репрессированы ICS. Сюда входят гены, связанные с врожденным иммунитетом и противовирусными реакциями, которые также показали значительное подавление при терапии ICS.

Было показано, что ACE2 является потенциальным геном, стимулированным интерфероном (ISG) в эпителиальных клетках. Результаты текущего исследования подтверждают это. Например, экспрессия вирусного сенсорного гена хорошо коррелировала с экспрессией гена ACE2, включая многие гены, которые являются частью пути IFN-1. Путь IFN-1 важен для запуска раннего ответа клетки на вирусную инфекцию. Он вызывает экспрессию ISG и способствует противовирусному состоянию хозяина. Он также индуцирует воспалительные цитокины. ACE2 может предотвращать воспаление легких ангиотензином II / AT1 после вирусной инфекции, выступая в роли ISG.

Во-вторых, изменения в экспрессии ACE2 сильно связаны с изменениями в других ISG. Другое открытие заключалось в том, что большинство генов врожденного иммунного ответа коррелировали с экспрессией гена ADAM17. Это может означать, что эти гены имеют общий путь транскрипции, на который влияет ICS.

Ранний ответ IFN ограничивает вирусную инфекцию и повреждение легких, в то время как отсроченный или нерегулируемый ответ IFN вызывает серьезное воспаление и повреждение легких. Пациенты с ХОБЛ уже склонны к снижению ответа на IFN-1 после вирусной инфекции, и поэтому ранняя терапия IFN может снизить их шансы на тяжелую форму COVID-19. ICS может влиять на путь IFN-1 в эпителии дыхательных путей.

ADAM17 также индуцирует выделение эктодомена ACE2 с образованием растворимого ACE2 в присутствии вирусного спайкового белка. Он также вызывает выделение рецептора IL-6, чтобы запустить путь транс-передачи сигналов IL-6.

### **Последствия**

Исследователи отметили, что это исследование впервые показывает, что терапия ICS влияет на важные гены пути SARS-CoV-2.

*Они говорят: «Их связь с важными генами противовирусного ответа может иметь решающее значение для восприимчивости к SARS-CoV-2 или тяжести COVID-19 в этой уязвимой группе».*

Таким образом, они согласны с международным консенсусом в отношении того, что ИКС следует продолжать у пациентов с ХОБЛ, если есть другие клинические показания, для достижения оптимального контроля симптомов и снижения риска обострения заболевания.

#### **\*Важное замечание**

*medRxiv* публикует предварительные научные отчеты, которые не рецензируются и, следовательно, не должны рассматриваться как окончательные, служить ориентирами для клинической практики / поведения, связанного со здоровьем, или рассматриваться как установленная информация.

#### **Ссылка на журнал:**

Milne, S. et al. (2020). Вдыхаемые кортикостероиды подавляют экспрессию генов, связанных с SARS-Cov-2, при ХОБЛ: результаты РКИ. Препринт *medRxiv*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.08.19.20178368> . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.19.20178368v1>

Ингаляционные кортикостероиды: быстрый обзор доказательств для лечения или профилактики COVID-19  
22 июня 2020 г.

#### **Вердикт**

Этот обзор был направлен на синтез текущей литературы о роли ингаляционных кортикостероидов в замедлении течения или тяжести заболевания COVID-19. Было показано, что вдыхаемый циклесонид подавляет репликацию SARS-CoV-2 в культивируемых клетках, и предполагается, что он проявляет противовирусную активность прямого действия в дополнение к своей внутренней противовоспалительной функции. Таким образом, ингаляционный циклесонид был предложен в качестве лекарственного средства-кандидата для лечения пациентов, страдающих Covid19. Однако необходимы дальнейшие исследования *in vitro*, чтобы выяснить, можно ли воспроизвести это открытие. Кроме того, на момент написания не было никаких клинических испытаний или наблюдательных исследований, изучающих использование ИКС при COVID-19. Потребуются клинические испытания, чтобы установить, можно ли использовать эти препараты для лечения этого заболевания.

#### **Предыстория.**

В этом быстром обзоре. Изучите возможный механизм действия любого эффекта ингаляционной кортикостероидной терапии на течение заболевания или тяжесть COVID-19. Синтезируйте любые соответствующие доказательства принципиальных данных о влиянии терапии ингаляционными кортикостероидами на COVID-19 или инфекцию. Синтезировать любые соответствующие доступные клинические данные, включая данные наблюдений и клинические испытания, изучающие острое введение ингаляционных кортикостероидов вовремя COVID-19.

С момента выявления вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 году роль стероидной терапии в лечении острых респираторных заболеваний обсуждалась.

Системное введение стероидов доминировало в научной литературе, причем недавно было показано, что системный дексаметазон снижает риск смерти от COVID-19.<sup>1</sup> Наряду с этим было рассмотрено, следует ли людям с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) продолжать принимать свои обычные ингаляционные кортикостероиды во время пандемии COVID-19. Однако информация об использовании ингаляционных кортикостероидов для лечения COVID-19 или их влиянии на вирус SARS-CoV-2 ограничена. Патогенез SARS связан с высвобождением провоспалительных цитокинов иммунными клетками, называемыми макрофагами, в альвеолах легких.<sup>2</sup> Стероиды подавляют адгезию и действие цитокинов, и было высказано предположение, что за счет такого замедления иммунного ответа ингаляционные кортикостероиды могут предотвратить развитие острого респираторного дистресс-синдрома.<sup>2</sup> Мы провели быстрый обзор литературы, чтобы усвоить современные научные данные по этой теме.

### **Новые Доказательства**

Мы провели поиск в Medline, Google Scholar и MedRxive 6 мая 2020 года на предмет исследований, которые включали термины для ингаляционных кортикостероидов, COVID-19 и других связанных острых коронавирусных инфекций дыхательных путей (стратегия поиска приведена ниже). Цитирования Google Scholar проверялись до тех пор, пока не было 5 последовательных страниц с цитированием без соответствующих результатов, то есть всего было проверено 250 цитат. После удаления дубликатов наш комбинированный поиск по базе данных дал 289 ссылок. После проверки по заголовку и аннотации 29 были сочтены подходящими, и мы смогли получить полные тексты статей для всех, кроме одной, так как это не было доступно в Интернете, и мы не смогли установить контакт с авторами.<sup>3</sup> Еще 21 цитата была выявлена в результате ручного поиска цитирований соответствующих статей и систематических обзоров, а также их полных текстов. Полнотекстовые статьи были собраны для 49 цитирований и проверены обоими рецензентами; 4 статьи были признаны подходящими для включения.<sup>4-7</sup> Они включали 3 исследования *in vitro* и 1 серию случаев. Три статьи были опубликованы в виде препринтов,<sup>4,5,7</sup> без рецензирования и 1 рецензировалась.<sup>6</sup>

### **Исследования *in vitro***

Jeon et al проверили около 3000 одобренных FDA лекарств из библиотеки лекарств против SARS-CoV, чтобы определить противовирусные препараты-кандидаты для терапевтической разработки.<sup>7</sup> Авторы выбрали библиотеку препаратов SARS-CoV из-за высокой степени сходства между вирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2, предполагая, что препараты, демонстрирующие противовирусную активность против SARS-CoV, вероятно, будут проявлять аналогичную степень противовирусной активности против SARS-CoV-2. Авторы отобрали 35 препаратов для дальнейшего скрининга, а также 13 дополнительных препаратов, которые были включены на основании рекомендаций специалистов-инфекционистов. Лекарства были проверены против SARS-CoV-2 путем добавления каждого лекарства к клеткам млекопитающих, которые обычно используются для вирусологических исследований (клетки Vero), а затем заражения клеток вирусом. Зараженные клетки оценивали через 24 часа после заражения с использованием иммунофлуоресцентного анализа с использованием антител, специфичных к вирусному белку N SARS-CoV-2. Эффективность препарата измеряли с использованием полумаксимальной ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ). Это указывает на то, сколько

лекарственного средства необходимо для подавления биологического процесса наполовину, таким образом обеспечивая меру эффективности лекарственного средства-антагониста в исследованиях.<sup>8</sup> Авторы сравнили лекарственную эффективность циклесонида, ингаляционного кортикостероидного препарата, используемого для лечения астмы и аллергического ринита, с лекарственной эффективностью хлорохина, лопинавира и ремдесивира в качестве препаратов сравнения. Они обнаружили, что циклезонид имел  $IC_{50}$  4,33 мкМ, что было намного ниже, чем у хлорохина (9,12 мкМ), лопинавира (7,28 мкМ) и ремдесивира (11,41 мкМ). Поэтому авторы предположили, что циклезонид проявляет противовирусную активность прямого действия в дополнение к своей внутренней противовоспалительной функции.

Мацуюма и др. Также проверили препараты из химической библиотеки, и циклесонид, флутиказон и мометазона фуруат (все ингаляционные кортикостероиды) были включены в список проверенных препаратов.<sup>4</sup> В этом случае цитопатический эффект, вызванный инфекцией БВРС-КоВ, был измерен для оценки репликации вируса, когда клетки обрабатывались этими четырьмя стероидными соединениями. Циклезонид обеспечивает выживаемость клеток > 95%, проявляет низкую цитотоксичность и приводит к сильному подавлению репликации вируса. Их авторы исследовали противовирусные эффекты стероидов против других респираторных вирусов, включая HCoV-229E (одна из причин простуды) и SARS-CoV. Циклесонид и мометазон подавляли репликацию этих вирусов. Авторы стремились исследовать мишень вирусного лекарственного средства, проведя 11 последовательных пассажей БВРС-КоВ в присутствии 40 мкМ циклесонида или 40 мкМ мометазона. Был получен мутантный вирус, у которого развилась устойчивость к циклезониду. Секвенирование следующего поколения выявило аминокислотную замену в неструктурном белке (NSP-15), эндорибонуклеазе, в мутантном вирусе. Рекомбинантный вирус, содержащий эту аминокислотную замену, преодолел противовирусный эффект циклесонида. Авторы пришли к выводу, что NSP15 является молекулярной мишенью циклесонида. Авторы также заметили, что мутантный вирус все еще подавлялся мометазоном, предполагая, что противовирусная мишень мометазона отличается от цели циклесонида. предполагая, что противовирусная мишень мометазона отличается от мишени циклесонида. предполагая, что противовирусная мишень мометазона отличается от мишени циклесонида.

Ямая и др. Провели дополнительное исследование *in vitro*.<sup>6</sup> Они получили человеческие эпителиальные клетки носа и человеческие эпителиальные клетки трахеи от 50 пациентов с хроническим риносинуситом, перенесших эндоскопическую операцию. Исследователи заразили эти клетки коронавирусом 229E (HCoV-229E) и изучили вирусные титры и уровни нескольких воспалительных цитокинов, вызванных инфекцией, через 24, 48, 72 и 120 часов после заражения. Клетки были предварительно обработаны одним из следующих лекарственных средств или комбинаций лекарственных средств: (i) гликопирроний (мускариновый антагонист длительного действия) только, (ii) только формотерол (бета-агонист длительного действия), (iii) гликопирроний с формотеролом и будесонидом (GFB) или (iv) будесонид (ингаляционный кортикостероид) отдельно. Результаты показали, что обработки (i), (ii) и (iii) снижали титр вируса и экспрессию вирусной РНК, но лечение одним будесонидом (iv) не приводило к снижению вирусных титров или уровней РНК. Клетки, предварительно обработанные обработками i, ii и iii, также были менее восприимчивы к вирусной инфекции. Предварительная обработка будесонидом действительно снижала вызванную инфекцией секрецию воспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\beta$ , ИФН- $\lambda_1$  и ИФН- $\gamma$ . Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 были ниже в клетках, обработанных GFB, чем в клетках, обработанных одним будесонидом.

## Клинические исследования

Iwabuchi et al. Представляют истории болезни трех пациентов, госпитализированных в больницу в Китае, которые были положительными на вирус SARS-CoV-2 и у которых во время пребывания у них было клиническое ухудшение.<sup>5y</sup> всех трех пациентов была плохая оксигенация и результаты КТ, и их лечили ингаляционным циклесонидом в ходе их госпитализации. Авторы описывают степень тяжести заболевания у этих трех пациентов как от легкой до средней стадии. Случай 1 был госпитализирован на 8-й день от появления симптомов. На 11-й день пациенту была начата кислородная терапия и лопинавир / ритонавир. На 16 день терапия лопинавиром / ритонавиром была прекращена из-за диареи и повреждения печени, а назогастральное (НГ) кормление было начато из-за плохого аппетита. На 17-й день начали принимать циклезонид по 200 мкг два раза в день. На 19-й день у пациента повысилась температура, оксигенация и аппетит улучшились, так что кислородная терапия и кормление НГ были прекращены. Данных о результатах лечения пациента после этого момента нет, но пациент был выписан из больницы на 25 день. Случай 2 начал назальный кислород на 14-й день от появления симптомов, затем циклесонид 200 мкг два раза в день, начиная с 15-го дня. На 17-й день оксигенотерапию прекратили, и у пациента улучшилась переносимость физических нагрузок. На 27-й день суточная доза циклезонида для пациента была увеличена до 1200 мкг / день в три приема. Данных о результатах лечения пациента после этого момента нет, но пациент был выписан из больницы на 37-й день. Случай 3 начали прием кислорода и ингаляции циклесонида (200 мкг два раза в день) на 16 день от появления симптомов, а на 28 день дозу увеличили до 1200 мкг / день в три приема. Никаких данных о результатах у пациента после 28-го дня не предоставлено, но пациент был выписан из больницы на 37-й день. Авторы продолжают обсуждать, что циклесонид с ингаляцией считается безопасным лекарством, которое легко и недорого вводить. Они рекомендуют частое введение высоких доз и глубокую ингаляцию, чтобы обеспечить попадание достаточного количества препарата в альвеолы, и лечение в течение 14 дней или дольше, чтобы избежать реактивации остаточного вируса и появления устойчивого вируса. Они признают малочисленность и наблюдательный характер этих трех случаев и предполагают, что необходимы дальнейшие более масштабные исследования. К интерпретации этих случаев следует относиться с осторожностью, поскольку авторы не сообщают, были ли дополнительные пациенты, получавшие ингаляционный циклесонид, у которых не было благоприятных результатов.

## Выводы

Мы нашли три исследования, в которых изучали противовирусный потенциал ингаляционного кортикостероида циклесонида.

В одном исследовании изучали противовирусный потенциал циклесонида против вируса SARS-CoV-2 *in vitro*, в одном - против вирусов MERS-CoV, HCoV-229E и SARS-CoV *in vitro*, а в одном - из трех пациентов, госпитализированных с COVID. - 19 человек, получавших ингаляционный циклесонид.

Оба исследования *in vitro* показали, что циклезонид обладает противовирусными свойствами против этих респираторных вирусов, и клиническое исследование показало благоприятные результаты у трех представленных пациентов, однако к этим клиническим результатам следует относиться с осторожностью.

Ожидается, что вдыхаемый циклесонид уменьшит репликацию вирусов и воспаление легких, обладая при этом более низким иммуносупрессивным действием по сравнению с систематическими кортикостероидами.

Единственное исследование *in vitro*, в котором изучали противовирусный потенциал будесонида, не выявило снижения репликации вируса в клетках, обработанных будесонидом, и никакого снижения высвобождения воспалительных цитокинов.

Требуются дополнительные данные как *in vitro*, так и *in vivo*, чтобы помочь решить, можно ли использовать ингаляционные кортикостероиды для лечения пневмонии COVID-19; на момент написания в настоящее время ведется одно исследование безопасности и эффективности ингаляционного циклесонида для лечения COVID-19 в США и еще три исследования, которые должны начаться (по одному в Швеции, Канаде и Южной Корее).<sup>9</sup> Отказ от ответственности: статья не рецензировалась; он не должен заменять индивидуальное клиническое суждение, и следует проверять цитируемые источники. Мнения, выраженные в этом комментарии, отражают точку зрения авторов, а не обязательно точку зрения принимающей организации, NHS, NIHR или Департамента здравоохранения и социальной защиты. Взгляды не заменяют профессиональные медицинские консультации.

### Авторы

Д-р Лаура Армитидж - врач общей практики и клинический исследователь, работает в Департаменте первичной медико-санитарной помощи Наффилда Оксфордского университета.

Д-р Рэйчел Бреттелл - врач общей практики и почетный клинический исследователь кафедры первичной медико-санитарной помощи Наффилда Оксфордского университета.

Мы хотели бы поблагодарить Ниа Робертс, специалиста по медицинской информации Бодлианской библиотеки Оксфордского университета за ее помощь в разработке стратегии поиска для поиска в базе данных.

### Условия Поиска

Подгруппа	Используемые расширенные условия поиска
Коронавирус и родственные инфекции	коронавирусные инфекции, тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус, коронавирус, 2019nCoV, коронавирус Ухань, тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2, 2019-nCoV, WN-CoV, nCoV, SARS-CoV-2, HCoV-19, новый коронавирус, вирусный пневмония, MERS, ближневосточный респираторный синдром Коронавирус, вирус SARS
Ингаляционные кортикостероиды	противоастматические средства, ингаляционные кортикостероиды, ICS, беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазона фуруат, циклесонид, флунизолид

### Ссылки

Обнаружен первый препарат для снижения смертности госпитализированных пациентов с респираторными осложнениями COVID-19. <https://www.nihr.ac.uk/news/first-drug-to-reduce-mortality-in-hospitalised-patients-with-respiratory-complications-of-covid-19-found/25061>. Опубликовано 2020 г. Проверено 18 июня 2020 г.

Рурс К, Berkhout B, van der Hoeek L. Противовирусные стратегии против человеческого коронавируса. *Инфекционное расстройство - мишени для лекарств*. 2007; (7): 59-66.



Ротюизен Л.Е., Ливио Ф., Буклин Т. [Лекарства, усугубляющие течение COVID-19: правда?]. *Rev Med Suisse* . 2020; 16 (№ 691-2): 852-854.

Мацуяма С., Кавасае М., Нао Н. и др. Ингаляционный кортикостероид циклесонид блокирует репликацию РНК коронавируса, воздействуя на вирусный NSP15. *bioRxiv* . Январь 2020: 2020.03.11.987016. DOI: 10.1101 / 2020.03.11.987016

Ивабучи К., Йоши К., Кураками Ю., Такахаши К., Като Ю., Моришима Т. Терапевтический потенциал ингаляции циклесонидов при пневмонии COVID-19: отчет о трех случаях. *J Infect Chemother* . 2020; 26 (6): 625-632. DOI: 10.1016 / j.jiac.2020.04.007

Ямая М., Нисимура Х., Дэн Х и др. Ингибирующее действие гликопиррония, формотерола и будесонида на репликацию коронавируса HCoV-229E и продукцию цитокинов первичными культурами эпителиальных клеток носа и трахеи человека. *Respir Investig* . 2020; 58 (3): 155-168. DOI: 10.1016 / j.resinv.2019.12.005

Чон С., Ко М, Ли Дж и др. Выявление кандидатов в противовирусные препараты против SARS-CoV-2 из одобренных FDA препаратов. *Антимикробные агенты Chemother* . Май 2020 г . : AAC.00819-20. DOI: 10.1128 / AAC.00819-20

Айкул С., Мартинес-Хакерт Э. Определение полумаксимальной ингибирующей концентрации с использованием анализа взаимодействия белков на основе биосенсора. *Анальная биохимия* . 2016; 508: 97-103. DOI: 10.1016 / j.ab.2016.06.025

Поиск: циклесонид | COVID - Список результатов –

ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=Ciclesonide&cntry=&state=&city=&dist>. Доступ 18 июня 2020 г.

Повышают ли ингаляционные стероиды риск развития пневмонии у людей с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)?

Почему этот вопрос важен?

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) являются лекарствами, которые могут уменьшить число обострений ХОБЛ и улучшить качество жизни. При ХОБЛ, ИКС, как правило, используют вместе с бета<sub>2</sub>-агонистами длительного действия (ДДБА; LABA). Наиболее распространенными ингаляционными формами комбинаций ИКС и ДДБА являются флутиказон и салметерол, и будесонид и формотерол, но также используют флутиказона фуруат один раз в день вместе с новым ДДБА под названием вилантерол. Большое число исследований показали пользу ИКС, но они [ИКС] могут увеличить риск развития пневмонии. В дополнение к этому, могут быть трудности в диагностике пневмонии, и тяжесть пневмонии может быть плохо отражена в клинических испытаниях. Поэтому, несмотря на то что у нас есть обзоры по ингаляционным стероидам при ХОБЛ, мы хотели выполнить обзор исключительно в отношении пневмонии, чтобы мы могли рассмотреть существующие доказательства.

Общая цель этого обзора заключается в оценке риска развития пневмонии у людей с ХОБЛ, принимающих флутиказон или будесонид.

Как мы ответили на этот вопрос?

Мы искали все исследования, сравнивающие будесонид или флутиказон против имитации ингаляции (плацебо), и все исследования, сравнивающие их использование в комбинации с ДДБА (т.е. будесонид/формотерол, флутиказона пропионат/ салметерол, флутиказона фуруат/вилантерол) против только ДДБА в тех же дозах. Это позволило нам оценить риск ИКС как при их отдельном использовании, так и в комбинации с ДДБА.

Что мы нашли?

Мы нашли 43 исследования с включением более 30 000 людей с ХОБЛ. Исследований, в которых использовали флутиказон, было больше (26 исследований; 21 247 человек), чем

исследований с будесонидом (17 исследований; 10 150 человек). Мужчины в этих исследованиях составили большую долю (около 70%), а течение ХОБЛ у них обычно классифицируют как тяжелое. Последний поиск исследований для включения в этот обзор был проведен в сентябре 2013 года.

Мы сравнили каждое лекарство против контроля и оценили отдельно результаты исследований, в которых сравнивали ИКС против плацебо, и комбинацию ИКС/ДДБА против только ДДБА. Мы также провели непрямоe сравнение будесонида и флутиказона на основе их эффектов против плацебо, чтобы изучить, было ли одно лекарство безопаснее, чем другое.

Флутиказон увеличил число «серьезных» пневмоний (требующих госпитализации). За 18 месяцев, на 18 человек больше на каждую 1000, пролеченных флутиказоном, были госпитализированы с пневмонией.

Будесонид также увеличил число пневмоний, классифицированных как «серьезные». За девять месяцев было зарегистрировано на 6 случаев госпитализаций больше на каждые 1000 лиц, пролеченных будесонидом. Более низкая доза будесонида (320 мкг) была связана с меньшим числом серьезных пневмоний, чем более высокая доза (640 мкг).

В целом, число смертей в группах с применением ИКС было не больше, по сравнению с контролем, и смерти, связанные с пневмонией, были слишком редкими, так или иначе.

Когда мы сравнили флутиказон и будесонид против друг друга, разница между ними была недостаточно отчетливой, чтобы сказать, был ли один из них безопаснее (в отношении пневмонии, требующей госпитализации и в целом, неблагоприятных событий и смертей). Риск любого случая пневмонии (т.е. менее серьезных случаев, которые могли бы быть пролечены без госпитализации) был выше при использовании флутиказона, чем будесонида.

Доказательства для большинства исходов были оценены как имеющие высокое или умеренное качество. В отношении исходов, имеющих доказательства высокого качества, маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта, но средние рейтинги [доказательства умеренного качества] отражают некоторую неопределенность в результатах. Результаты исследований будесонида были, в целом, менее отчетливыми, т.к. эти исследования включали меньшее число людей, и их продолжительность была короче.

## **Вывод**

Будесонид и флутиказон, при применении их отдельно или в комбинации с ДДБА, могут увеличить риск развития серьезных пневмоний, требующих госпитализации. Не было показано влияния на шансы умереть при сравнении с отсутствием применения ИКС. Сравнение двух лекарств не выявило никакой разницы в отношении серьезных пневмоний или риска смерти. Флутиказон был связан с более высоким риском любой пневмонии (т.е. случаев пневмонии, которые можно лечить амбулаторно), чем будесонид, но потенциальные различия в определении, используемом соответствующими фармацевтическими производителями, снизили нашу уверенность в этих результатах. Эти опасения должны быть сбалансированы с известной пользой ИКС (например, уменьшение числа обострений, улучшение функции легких и качества жизни).

Исследователям следует помнить о рисках, связанных с ИКС и убедиться, что пневмония диагностирована соответствующим образом в исследованиях.