

Terapia inhalacyjna u dzieci w dobie pandemii COVID-19 ze szczególnym uwzględnieniem nebulizacji

Inhalation therapy in children, with particular emphasis on nebulization, in the time of COVID-19 pandemic

Michał Pirożyński

Centrum Alergologii, Pulmonologii, Medycyny Ratunkowej, Ośrodek Symulacji CMKP w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

Streszczenie:

W 2019 r. w Chinach pojawiły się przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc o nietypowym przebiegu. Zapalenie to cechowało się dość burzliwym przebiegiem, klinicznie przypominającym inne schorzenie o etiologii wirusowej SARS. W Europie pierwsze przypadki COVID-19 powiązano z zakażeniem od osób przybyłych z Chin o bezobjawowym przebiegu choroby. Obecnie obserwujemy zakażenia nie tylko u pacjentów przybyłych z regionów o wysokiej zachorowalności, lecz także od osób, które w tych regionach nigdy nie były, a doświadczyły jedynie kontaktu z osobami bezobjawowymi lub skąpo objawowymi. Od początku trwania pandemii u dzieci obserwujemy odmienny przebieg (łagodniejszy). Według pierwszych prac z Chin ciężki przebieg oceniany głębokością hipoksji miał miejsce jedynie u 5,6% dzieci, a tylko 0,6% rozwijało niewydolność wielonarządową lub zespół ostrej niewydolności oddechowej. Czy terapia inhalacyjna jest bezpieczna w okresie pandemii? Liczne wątpliwości pojawiły się w związku z zaleceniami agencji rządowych oraz organizacji międzynarodowych dotyczącymi glikokortykosteroidoterapii. Ostrzeżenia przed stosowaniem leków o działaniu immunosupresyjnym u chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 przeniesiono na wszystkie formy leczenia glikokortykosteroidami, w tym na wziewną glikokortykosteroidoterapię. Terapia inhalacyjna jest bezpieczna u chorych na astmę/POCHP ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2. Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy (GINA) ostrzega na swojej stronie internetowej, by nie korzystać z nebulizacji u chorych wymagających leczenia inhalacyjnego. Dotyczy to jednego wskazania do nebulizacji – aerolizacji krótko działającego β_2 -mimetyku w celu przerwania napadu duszności. W trakcie nebulizacji może dojść do skażenia części inhalatora. Najczęstszym źródłem skażenia była niedezynfekowana maska, jak również sama komora nebulizacyjna. Mając to na uwadze, należy w okresie panującej pandemii znacznie ograniczyć możliwość kontaminacji otoczenia. Niezbędne nebulizacje powinny być prowadzone wyłącznie lekami, a samo urządzenie powinno mieć założony filtr przeciwbakteryjny, przeciwwirusowy, ograniczający kontaminację otoczenia chorego. Terapia inhalacyjna w okresie pandemii COVID-19 zwiększa wymagania dotyczące bezpiecznego prowadzenia terapii inhalacyjnej. Przestrzegając wszystkich zasad terapii inhalacyjnej, możemy bezpiecznie leczyć naszych chorych.

Abstract:

In 2019, cases of atypical interstitial pneumonia appeared in China. The clinical course of this pneumonia was quite turbulent, clinically reminiscent of another disease of SARS viral etiology. In Europe, the first COVID-19 cases have been linked to infection from people who came from China with an asymptomatic course of the disease. We are currently observing infections not only from patients from regions with high morbidity, but also from people who have never been to these regions, and who have only experienced contact with asymptomatic or scanty symptomatic people. From the beginning of the pandemic, in children we observe a different course (milder). According to the first observations from China, severe course assessed by the depth of hypoxia was observed only in 5.6% of children, and only 0.6% developed multiorgan failure or ARDS. Is inhalation therapy safe during a pandemic? Numerous doubts arose in connection with the recommendations of government agencies and international organizations regarding inhalation steroid therapy. Warnings against the use of immunosuppressive drugs in patients infected with SARS-CoV-2 virus have been transferred to all forms of steroid therapy, including inhaled steroid therapy. Inhalation therapy is safe in patients with asthma/COPD with concomitant SARS-CoV-2 infection. GINA warns on its website not to use nebulization in patients requiring inhalation treatment. This applies to one indication for nebulization – aerosolization of a short-acting β_2 mimetic to stop a fit of breathlessness. During nebulization, parts of the inhaler may be contaminated. The most common source of contamination was the infected mask as well as the nebulization chamber itself. With this in mind, the

possibility of contamination of the environment should be significantly reduced during the prevailing pandemic. Necessary nebulization should be carried out only with approved medicines, and the device itself should have an anti-viral filter fitted, limiting contamination of the patient's environment. Inhalation therapy during the COVID-19 pandemic increases the requirements for the safe conduct of inhalation therapy. By following all the principles of inhalation therapy, we can safely treat our patients.

Słowa kluczowe: COVID-19, terapia inhalacyjna, nebulizacja

Key words: COVID-19, inhalation therapy, nebulization

Wstęp

W 2019 r. w Chinach pojawiły się przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc o nietypowym przebiegu. Zapalenie to cechował dość burzliwy przebieg, klinicznie przypominający schorzenie wywołane wirusem SARS. Wkrótce okazało się, że zmiany te występują u chorych zakażonych dotychczas nieznanym koronawirusem, którego nazwano SARS-CoV-2. Wirus dotychczas nie był obserwowany u ludzi. Jest blisko spokrewniony z β -koronawirusem stwierdzanym u nietoperzy [1]. Pierwsze doniesienia o pojawieniu się nowego schorzenia zwróciły uwagę na podobny przebieg jak wcześniej występującej w Chinach choroby wywołanej wirusem SARS oraz na Bliskim Wschodzie – choroby spowodowanej MERS.

Człowiek nie posiada naturalnej odporności na ten drobnoustrój. Zakażenie nim następuje drogą kropelkową, zwłaszcza w ciasnych pomieszczeniach będących skupiskami dużych grup ludzi. Jak wspomniano, zakażenie przenosi się drogą kropelkową, kiedy wdychamy aerozol powstały w czasie głośnego mówienia, śpiewu, krzyku, kichania czy kaszlu. Wkrótce okazało się, że wirus wydalany jest również drogą pokarmową (wraz z kałem). Zatem dokładne mycie rąk pozostaje w tej chwili jedną z głównych metod zapobiegania transmisji zakażenia [2].

W Europie pierwsze przypadki COVID-19 powiązано z zarażeniem od osób przybyłych z Chin o bezobjawowym przebiegu choroby. Obecnie obserwujemy transmisję zakażenia nie tylko od chorych przybyłych z regionów o wysokiej zachorowalności, ale również od osób, które w tych regionach nigdy nie były, a doświadczyły jedynie kontaktu z osobami bezobjawowymi lub skąpo objawowymi [3].

Od początku trwania pandemii u dzieci obserwujemy odmienny (łagodniejszy) przebieg choroby COVID-19. Według pierwszych prac z Chin ciężki przebieg, oceniany głębokością hipoksji, obserwowano jedynie u 5,6% dzieci, a tylko 0,6% rozwijało niewydolność wielonarządową lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syn-*

drome) [4]. Objawy zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci są odmienne od tych postrzeganych u dorosłych. Większość dzieci początkowo choruje bez objawów [5]. Najczęstsze zgłaszane objawy to: podwyższenie ciepłoty ciała, suchy kaszel, zmęczenie oraz minimalne objawy ze strony układu oddechowego (nieδροżność nosa, wyciek surowiczy z nosa). Dzieci skarżą się również na objawy dyspeptyczne, wymioty lub nudności (tab. 1) [6]. Zwraca uwagę konieczność wykonania bardzo skrupulatnej diagnostyki różnicowej. Wszystkie jednostki chorobowe (przeziębienie, grypa, COVID-19 oraz choroby alergiczne dróg oddechowych) mają podobne objawy, a szczyty ich występowania w 2020 r. zachodzą na siebie.

Bezpieczeństwo terapii inhalacyjnej w czasie pandemii

Czy terapia inhalacyjna jest bezpieczna w okresie pandemii? Liczne wątpliwości pojawiły się w związku z zaleceniami agencji rządowych oraz organizacji międzynarodowych dotyczącymi glikokortykosteroidoterapii. Ostrzeżenia przed stosowaniem leków o działaniu immunosupresyjnym u chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 przeniesiono na wszystkie formy leczenia glikokortykosteroidami, w tym na wziewną glikokortykosteroidoterapię [6–8]. Z całą stanowczością należy stwierdzić, że terapia inhalacyjna jest bezpieczna u chorych na astmę lub POChP ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2.

Indywidualna terapia inhalacyjna powinna być prowadzona za pomocą pMDI (z komorą inhalacyjną) lub DPI [9]. Komory inhalacyjne powinny być wykorzystywane wyłącznie przez jednego chorego i po każdej inhalacji myte. Należy podkreślić, że wszystkie inhalatory powinny być dokładnie myte po ich wykorzystaniu, tak aby uniknąć samopowtarzających się zakażeń u pacjentów [10]. Uwaga o utrzymywaniu w czystości inhalatorów dotyczy wszystkich chorych, nie tylko tych ze współistniejącymi infekcjami, w tym infekcjami wirusowymi.

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa pierwszych objawów zakażenia SARS-CoV-2, grypy, przeziębienia i chorób alergicznych (na podstawie [6, 26]).

Objawy	COVID-19 objawy od lekkich po ciężkie	Przeziębienie powolny rozwój objawów	Grypa nagły rozwój objawów	Alergie sezonowe nagły rozwój objawów
Czas trwania	7–25 dni	< 14 dni	7–14 dni	kilka tygodni
Kaszel	częsty (suchy)	częsty (łagodny)	częsty (suchy)	rzadki (najczęściej suchy)
Krótki oddech	czasami	nie	nie	nie (nie dotyczy astmy)
Kichanie	nie	częste	nie	częste
Katar, utrudniony przepływ powietrza przez nos	rzadko	często	czasami	często
Ból gardła	czasami	często	czasami	często
Gorączka	często	przez krótki okres	często	nie występuje
Zmęczenie	czasami	czasami	często	czasami
Bóle głowy	czasami	rzadko	często	czasami (zajęcie zatok przynosowych)
Bóle mięśni	czasami	często	często	nie występuje
Biegunka, nudności, wymioty	czasami	nie występuje	czasami (u dzieci)	nie występuje

A co z komorami inhalacyjnymi zalecanymi do stosowania z pMDI w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy? Są one zalecane do stosowania w warunkach szpitalnych, m.in. na SOR-ach. Mogą być używane zgodnie z zasadą „jedna komora – jeden chory”, tak jak w przypadku leczenia pacjentów z chorobami zakaźnymi: „jeden chory – jeden inhalator – jedna komora – jedna maska (ustnik)” [10]. Tylko niektóre komory inhalacyjne mogą być poddawane dezynfekcji lub sterylizacji (np. Vortex® PARI czy Aerochamber Plus® Flow-Vu®, który może być myty w temperaturze do 70°C, w zmywarkach do naczyń). Większości tych urządzeń nie można sterylizować, gotować, czyścić w zmywarkach czy poddawać wysokiej temperaturze ($\geq 70^\circ\text{C}$).

GINA (Global Initiative for Asthma) ostrzega na swojej stronie internetowej, by nie korzystać z nebulizacji, jednej z metod stosowanych w terapii inhalacyjnej, u chorych wymagających leczenia inhalacyjnego [11]. Jednak podaje wyłącznie jedno wskazanie do nebulizacji – aerolizację krótko działającego β_2 -mimetyku w celu przerwania napadu duszności [11]. Czy oznacza to krytykę nebulizacji? Nie. Ale zanim to wytłumaczę, musimy zdać sobie sprawę, że aerolizowany w trakcie generowania, jak również ten wydychany przez chorego, może stanowić źródło zakażenia otoczenia.

Jak dochodzi do skażenia aerolu wytwarzanego w czasie nebulizacji? Jak już wspomniałem, w czasie wydechu chory wydala drobiny zawierające płyn nawilżający drogi oddechowe. Każdy forsowny wydech zwiększa liczbę tych drobin, które u osób zakażonych zawierają drobnoustroje – bakterie, wirusy

i grzyby [12]. Aerolizowany jest do maski bądź ustnika, przewodów łączących nebulizator z chorym oraz do samego nebulizatora. Skażony aerolizowany miesza się z wytwarzanym i ponownie jest zasysany przez chorego do układu oddechowego. Część aerolu jest wydychana na zewnątrz, przyczyniając się do skażenia środowiska otaczającego chorego i stanowiąc zagrożenie dla otoczenia [13].

Najczęstszym źródłem zakażenia jest sam skażony nebulizator [14]. Wykazano, że rzadziej dochodzi do skażenia nebulizatora, gdy chory nie rozcieńcza roztworu lub zawiesiny przeznaczonych do nebulizacji [14]. Aż 73% nebulizatorów było skażonych bakteriami chorobotwórczymi u chorych na POChP stosujących nebulizację w warunkach domowych [15]. Najczęstszym źródłem skażenia była niedezynfekowana maska, jak również sama komora nebulizacyjna [15–17].

Mając to na uwadze, należy w okresie pandemii znacznie ograniczyć możliwość kontaminacji otoczenia. Nebulizacje, które są konieczne, powinno się przeprowadzać wyłącznie z użyciem leków, a samo urządzenie powinno mieć założony filtr przeciwbakteryjny i przeciwwirusowy, ograniczający kontaminację otoczenia chorego [15, 18]. Wykazano, że inhalator zanieczyszczony mikrobiologicznie może być źródłem zakażeń [19]. Wdrażanie terapii z zastosowaniem soli fizjologicznej w celu upłynnienia gęstej wydzieliny zarówno w przypadku górnych, jak i dolnych dróg oddechowych jest w tej grupie chorych niewskazane – głównie z powodu możliwości kontaminacji otoczenia chorego wirusem SARS-CoV-2.

Skażenie mikroorganizmami nebulizatorów, jak również innych inhalatorów, jest szczególnie istotne w okresie pandemii SARS-CoV-2 [20, 21]. Nawoływanie do odejścia od stosowania nebulizatorów w tym okresie jest daleko idącym uproszczeniem. Człowiek w czasie wydechu, zwłaszcza forsownego (podczas kichania, kaszlu, krzyku, płaczu, ale również nieprawidłowego wydechu w trakcie terapii inhalacyjnej) wydala z własnego układu oddechowego drobne cząstki zawierające płyn nawilżający nabłonek układu oddechowego [12, 22]. Badania wykazały, że najczęściej drobin zdrowy człowiek wydala podczas kaszlu, natomiast najmniej w trakcie spokojnego wydechu przez nos. Wielkość tych cząstek była mała, rzędu 0,3–0,6 μm , co oznacza, że mogą one zawierać zwłaszcza wirusy, bowiem bakterie są większe ($> 1 \mu\text{m}$) [12]. Czy zatem należy usunąć z terapii inhalacyjnej nebulizację? Czy nebulizatory, jak twierdzą niektórzy, są niewskazane u chorych zakażonych wirusami (np. SARS-CoV-2)? Nie. Należy jedynie pamiętać o zasadzie „jeden nebulizator przystosowany do chorych zakażonych – jeden ustnik (maska) – jeden komplet drenów – jeden chory”. Wszystkie urządzenia muszą być sterylizowane lub jednorazowe (ustnik, maseczka, dreny) [23].

W przypadku chorych wentylowanych należy stosować jedynie inhalatory przystosowane do używania z respiratorami (np. Aerogen). Zarówno w przypadku nieprzytomnych chorych wentylowanych, jak i przytomnych chorych na swobodnym oddechu, najistotniejsza pozostaje izolacja komory nebulizacyjnej od wydechu chorego (unikanie skażenia nebulizowanego roztworu lub zawiesiny) oraz wprowadzenia filtra oczyszczającego powietrze wydychane (unikanie skażenia środowiska). Tego rodzaju filtry można zastosować w nebulizatorach pneumatycznych firmy PARI. Materiał filtrujący zastosowany w tym filtrze z zaworem zatrzymuje 98,2% wszystkich cząsteczek o rozmiarach od 0,06 do 0,1 μm znajdujących się w wydychanym powietrzu [24].

Zatem stosując nebulizatory, które możemy dezynfekować bądź sterylizować, posiadające odpowiednie filtry redukujące skażenie wydychanego przez chorego powietrza, zapewniamy bezpieczeństwo samemu choremu, jak również otoczeniu, nawet w przypadku współistniejącej choroby COVID-19.

Poza wątpliwościami dotyczącymi stosowania nebulizacji w okresie pandemii COVID-19 pojawiły się również wątpliwości dotyczące stosowania wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) u chorych na astmę lub POChP. Leczenia astmy nie należy przerywać z powodu podejrzenia zakażenia SARS-CoV-2 lub stwierdzenia u chorego COVID-19. Nie ma żadnego

dowodu na związek między wziewnymi glikokortykosteroidami stosowanymi w leczeniu astmy oraz alergicznego nieżyty nosa a zaostrzeniem przebiegu COVID-19. Wiadomo, że wGKS to podstawa leczenia astmy, niezależnie od stopnia jej ciężkości [25]. Nagłe zaprzestanie ich stosowania u chorych na astmę grozi pojawieniem się zaostrzeń, tym samym czyniąc proces chorobowy niekontrolowanym. Utrzymanie wziewnej glikokortykosteroidoterapii u chorych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 zmniejsza ryzyko wywołania zaostrzenia astmy przez te wirusy, a tym samym chroni chorych przed ryzykiem utraty kontroli astmy.

Podsumowanie

Przestrzeganie zaleceń dotyczących terapii inhalacyjnej, zwłaszcza tych dotyczących utrzymywania inhalatorów w czystości, jest konieczne – zwłaszcza w okresie pandemii. Sterylizacja/dezynfekcja inhalatorów zmniejsza ryzyko zakażeń zarówno chorego, jak i osób z jego otoczenia. Przestrzegając wszystkich zasad terapii inhalacyjnej, możemy bezpiecznie leczyć za pomocą nebulizacji i innych generatorów aerozolu, nawet w okresie pandemii.

Piśmiennictwo

1. Hsu LY, Chia PY, Lim JF. The Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Epidemic. *Ann Acad Med Singapore*. 2020; 49: 1-3.
2. Jiang F, Deng L, Zhang L et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.
3. Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382: 970-1.
4. Sinha IP, Harwood R, Semple MG et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020.
5. Lee PI, Hu YL, Chen PY et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.
6. Pirożyński M. Terapia wziewna – ze szczególnym uwzględnieniem steroidów – w okresie pandemii COVID-19. *Alergia*. 2020; 1: 4-6.
7. Lai CC, Liu YH, Wang CY et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020.
8. Recommendations for inhaled asthma controller medications – Global Initiative for Asthma – GINA. In. *GINA* 2020.

9. Dolovich MB, MacIntyre NR, Anderson PJ et al. Consensus Statement: Aerosols and Delivery Devices. *J Aerosol Med.* 2000; 13: 291-300.
10. Grissinger M. Shared metered dose inhalers among multiple patients: can cross-contamination be avoided? *P T* 2013; 38: 434-42.
11. Final-COVID-19-answers-to-frequent-questions-25.3.2020. In: GINA 2020.
12. Papineni RS, Rosenthal FS. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med.* 1997; 10: 105-16.
13. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G et al. Investigation of the Quantity of Exhaled Aerosols Released into the Environment during Nebulisation. *Pharmaceutics.* 2019; 11.
14. Oie S, Makieda D, Ishida S et al. Microbial contamination of nebulization solution and its measures. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29: 503-7.
15. Jarvis S, Ind PW, Thomas C et al. Microbial contamination of domiciliary nebulisers and clinical implications in chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res.* 2014; 1: e000018.
16. Tabatabaie SA, Khanbabaee G, Sadr S et al. Microbial contamination of home nebulizers in children with cystic fibrosis and clinical implication on the number of pulmonary exacerbations. *BMC Pulm Med.* 2020; 20: 33.
17. O'Toole C, Bennett G, McGrath JA et al. Analysing Fugitive Emissions from a Breath Actuated Nebuliser. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 32: A30.
18. Peckham D, Williams K, Wynne S et al. Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016; 15: 74-7.
19. van Heerden I, van Aswegen H, van Vuuren S et al. Contamination of nebulisers and surrounding air at the bedside of mechanically ventilated patients. *S Afr J Crit Care.* 2017; 33: 23-7.
20. Glauser W. Communication, transparency key as Canada faces new coronavirus threat. *CMAJ.* 2020; 192: E171-E172.
21. Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ.* 2020; 192: E346.
22. Han ZY, Weng WG, Huang QY. Characterizations of particle size distribution of the droplets exhaled by sneeze. *J R Soc Interface.* 2013; 10: 20130560.
23. Pirożyński M. ABC Nebulizacji. *Via Medica, Gdańsk* 2015.
24. www.pari.com.
25. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org. In: Global Initiative for Asthma 2019.
26. Coronavirus (COVID-19): What People With Asthma Need to Know. In: Asthma and Allergy Foundation of America 2020.

ORCID

M. Pirożyński – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3611-4328>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

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

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński
 Centrum Alergologii, Pulmonologii,
 Medycyny Ratunkowej,
 Ośrodek Symulacji CMKP w Warszawie
 01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
 tel.: (+48) 225 693 893