

Krótki komunikat:

<https://jtd.amegroups.com/article/view/40994/pdf>

Wdychanie mieszanki wodoru / tlenu zapewnia poprawę przy nasileniu choroby i duszności u pacjentów z chorobą koronawirusową 2019 w niedawnym wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym

Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial

Autor: Wei-Jie Guan^{1#}, Chun-Hua Wei^{2,3#}, Ai-Lan Chen^{4,5#}, Xiao-Cong Sun^{6,7}, Guang-Yun Guo⁸, Xu Zou^{9,10}, Jin-Dong Shi^{10,11}, Pei-Zhen Lai¹², Ze-Guang Zheng¹, Nan-Shan Zhong¹

1 State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China; 2 Department of Respiratory Medicine, Weifang Wei'en Hospital, Weifang, China; 3 Department of Respiratory Medicine, Wuhan Hanyang Hospital, Wuhan, China; 4 Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China; 5 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan, China; 6 Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, China; 7 Intensive Care Unit, Shishou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shishou, China; 8 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, China; 9 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, China; 10 Department of Infectious Diseases, Leishenshan Hospital, Wuhan, China; 11 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Fifth People's Hospital, Shanghai, China; 12 Institute of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei # These authors contributed equally to this work. Correspondence to: Nan-Shan Zhong. State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 151 Yanjiang Road, Guangzhou, China. Email: nanshan@vip.163.com. Submitted May 20, 2020. Accepted for publication Jun 15, 2020. doi: 10.21037/jtd-2020-057 View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>

Wprowadzenie.

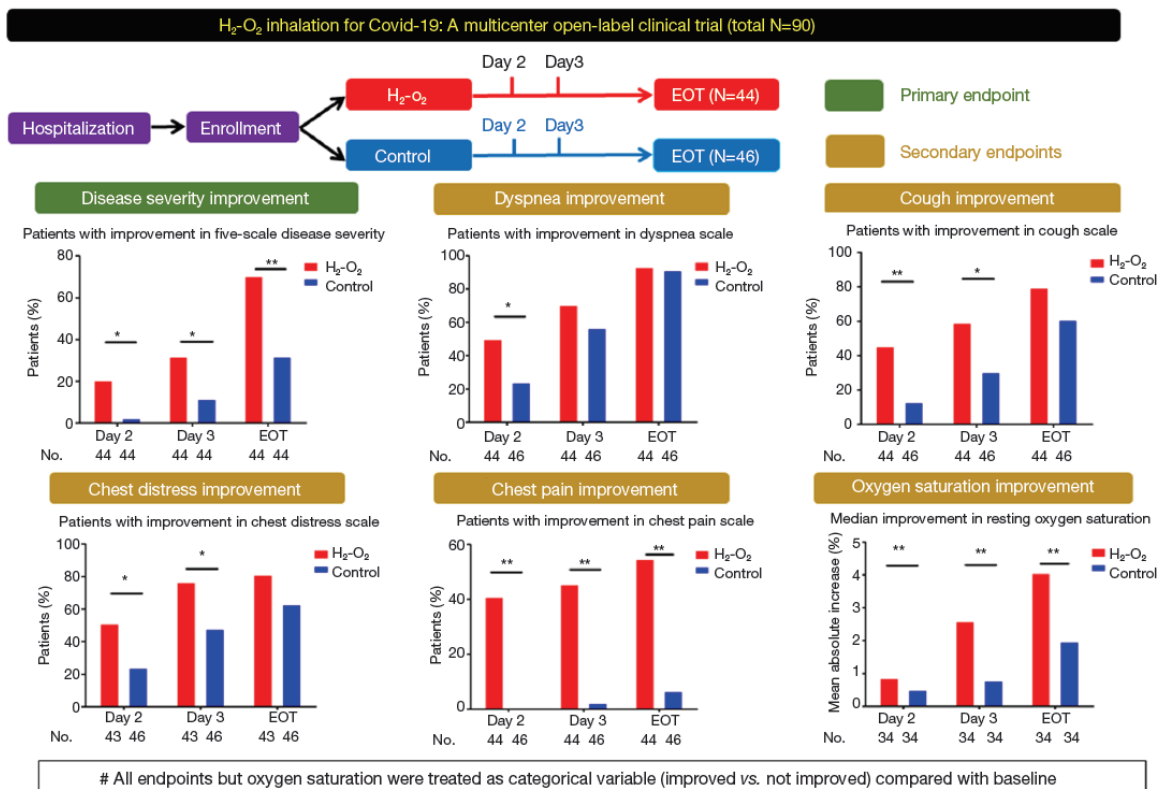
Choroba koronawirusa 2019 (COVID-19) przyniosła ponad 8,7 miliona potwierdzonych laboratoryjnie przypadków i 0,46 miliona zgonów na całym świecie (1). Wykazano, że niewiele terapii, jeśli w ogóle, szybko łagodzi objawy ze strony układu oddechowego i zapobiega postępowi choroby. Ważnym mechanizmem przyczyniającym się do duszności i progresji choroby u pacjentów z COVID-19 może być zwiększona praca oddechowa z powodu zwiększonego oporu w drogach oddechowych (2). **Wdychanie mieszanki wodoru i tlenu (H₂-O₂) może odgrywać rolę w leczeniu COVID-19, biorąc pod uwagę zmniejszony opór w porównaniu z powietrzem pokojowym podczas przechodzenia przez drogi oddechowe.**

Metody

Niedawno przeprowadziliśmy otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, między 21 stycznia a 23 marca 2020 r., z udziałem pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19 z siedmiu szpitali w Chinach. Pacjenci byli w wieku 18–85 lat i mieli duszność zarówno przy przyjęciu do szpitala, jak i podczas rejestracji [patrz Dodatek online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2020-057>) w celu uzyskania informacji o źródłach pacjentów, kryteriach włączenia / wyłączenia i mierniki wyników].

Rejestracja badania: www.clinicaltrials.gov, nr NCT04378712.

Inhalacja H₂-O₂ dla Covid-19: wielośrodkowe otwarte badanie kliniczne (łącznie N = 90)



Wszystkie punkty końcowe oprócz saturacji tlenem potraktowano jako zmienną kategorię (poprawa vs. brak poprawy) w porównaniu z wartością wyjściową

Rysunek 1 Projekt badania i główne skutki terapeutyczne inhalacji H₂-O₂ u pacjentów z chorobą koronawirusową 2019, którzy mieli duszność podczas rekrutacji. Wszystkie punkty końcowe, oprócz spoczynkowego wysycenia tlenem, traktowano jako zmienne kategoriale (poprawione vs. nieulepszone) w porównaniu z poziomami wyjściowymi. *, P < 0,05; **, P < 0,01. EOT, koniec leczenia, czyli dzień przed wypisem ze szpitala.

Randomizacja nie została zastosowana ze względu na pilną potrzebę poradzenia sobie z epidemią. Pacjenci zostali przypisani do grupy terapeutycznej i grupy kontrolnej według uznania lekarza. Na podstawie standardu opieki (3) pacjenci w grupie leczonej wdychali H₂-O₂ (66% wodoru; 33% tlenu) z prędkością 6 l / min przez kaniulę nosową przy użyciu generatora

wodoru / tlenu (model AMS-H -03, Shanghai Asclepius Meditec Co., Ltd., Chiny) codziennie do wypisu [patrz Rysunek E1 w Dodatku online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)].

Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali standardową opiekę (z tlenoterapią każdego dnia) samodzielnie do wypisu. Oceny kliniczne obejmowały pięć kategoriową skalę porządkową [patrz Panel 1 w Suplemencie Online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)], zwykłą cztero kategoriową skalę duszności, kaszlu, ból w klatce piersiowej i ból w klatce piersiowej (0: brak; 1: łagodny; 2: umiarkowany; 3: ciężki; 4: Bardzo ciężkie) i zdarzenia niepożądane, przeprowadzone w dniu przyjęcia, przy zapisie, w 2 i 3 dniu oraz dzień wcześniej wyładowanie (koniec leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z poprawą ciężkości choroby (w co najmniej jednej skali). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę od wartości wyjściowej w skalach saturacji tlenem i objawów. Analizy pełnego zestawu analiz przeprowadzono za pomocą oprogramowania R w wersji 3.5.1. Do podsumowania zmiennych kategoriowych przyjęto liczebność (procent) i porównywano ją z testami Chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera. Ryzyko względne (RR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) obliczono, aby odzwierciedlić prawdopodobieństwo zdarzenia w grupie leczonej. Zmienne ciągłe przedstawiono ze średnią \pm odchylenie standardowe i porównano z niezależnym testem t lub testem sumy rang Wilcoxon. Wszystkie testy były dwustronne, przy czym $P < 0,05$ było istotne statystycznie.

Wyniki

Spośród 633 pacjentów poddawanych badaniom przesiewowym, 215 i 328 wykluczono z grupy leczonej i kontrolnej [patrz Rysunek E2 w Dodatku online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)], odpowiednio z powodu braku duszności w momencie rejestracji.

Ostatecznie 44 pacjentów włączono do grupy leczonej, a 46 do grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania inhalacji H₂-O₂ i tlenu wynosiła odpowiednio 7,7 (przedział między kwartyłowy, 6,0–18,3) godz. na dobę (przedział między kwartyłowy, 22,6–24,0) godz. na dobę.

Dane demograficzne i nasilenie choroby były porównywalne w punkcie początkowym [patrz Tabela E1, E2 w Dodatku Online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)].

Wdychanie H₂-O₂ spowodowało znacznie większej ilości pacjentów poprawę w nasileniu choroby w dniu 2 (20,5% vs. 2,3%, $P = 0,019$; RR: 9,0, 95% CI: 1,2–68,1) i 3 (31,8% vs. 11,5%, $P = 0,038$; RR: 2,8, 95% CI: 1,1–7,1) i koniec leczenia (70,5% vs. 31,8%, $P < 0,001$; RR: 2,2, 95% CI: 1,4–3,6) (ryc. 1). Plik poprawa skali duszności (50,0% vs. 23,9%, $P = 0,019$; RR: 2,1; 95% CI: 1,2–3,8) była większa w grupie leczonej H₂-O₂ dzień 2. Wdychanie H₂-O₂ złagodziło uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i ból w klatce piersiowej (wszystkie $p < 0,05$). Poprawa skali kaszlu była większa w grupie leczonej w dniach 2 i 3 (w obu przypadkach $p < 0,05$). Ponadto poprawa spoczynkowego nasycenia tlenem była większa po inhalacji H₂-O₂ (wszystkie $P < 0,05$, Tabela 1). Podobne wyniki uzyskano analizując miary wyników jako zmienne ciągłe [wszystkie $P < 0,05$, Tabela E3 w Suplemencie Online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)]. W grupie leczonej H₂-O₂ skala duszności poprawiła się bardziej znacząco pod koniec leczenia, niezależnie od wyjściowego nasilenia choroby [Tabela E4 w Online Suplemen (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)].

Table 1 Treatment effects in terms of the primary and secondary endpoints at different time points

Variables	Day 2				Day 3				End-of-treatment						
	Treatment group	Control group	P value	RR	95%CI	Treatment group	Control group	P value	RR	95%CI	Treatment group	Control group	P value	RR	95%CI
	<i>n</i> *	44	44	-	-	-	44	44	-	-	-	44	44	-	-
Patients with improvement in five-scale disease severity (%)	20.5	2.3	0.019	9	(1.2, 68.1)	31.8	11.4	0.038	2.8	(1.1, 7.1)	70.5	31.8	<0.001	2.2	(1.4, 3.6)
<i>n</i> *	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-
Patients with improvement in dyspnea scale (%)	50	23.9	0.019	2.1	(1.2, 3.8)	70.5	56.5	0.249	1.2	(0.9, 1.7)	93.1	91.3	>0.999	1	(0.9, 1.2)
<i>n</i> *	43	46	-	-	-	43	46	-	-	-	43	46	-	-	-
Patients with improvement in chest distress scale (%)	51.2	23.9	0.015	2.1	(1.2, 3.9)	76.7	47.8	0.01	1.6	(1.1, 2.3)	81.4	63	0.063	1.3	(1.0, 1.7)
<i>n</i> *	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-
Patients with improvement in chest pain scale (%)	40.9	0	<0.001	NA	NA	45.5	2.2	<0.001	20.9	(2.9, 149.2)	54.6	6.5	<0.001	8.4	(2.7, 25.8)
<i>n</i> *	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-	44	46	-	-	-
Patients with improvement in cough scale (%)	45.5	13	0.002	3.5	(1.5, 7.9)	59.1	30.4	0.012	1.9	(1.2, 3.2)	79.6	60.9	0.089	1.3	(1.0, 1.7)
<i>n</i> *	34	34	-	-	-	34	34	-	-	-	34	34	-	-	-
Mean improvement in resting oxygen saturation** (%)	1.6	0.5	0.003	-	(0.4, 1.8)	2.6	0.8	<0.001	-	(0.9, 2.7)	4.1	2	0.001	-	(0.9, 3.3)

Count (percentage) was adopted for summarizing categorical variables, and compared with Chi-square tests or Fisher's exact test. The relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated. Continuous variables were presented with mean ± standard deviation, and compared with independent t-test or Wilcoxon rank-sum test. The median duration of hydrogen inhalation was 64 h (interquartile range, 24–175) h in treatment group, corresponding to 7.7 (interquartile range, 6.0–18.3) h per day. Oxygen therapy in control group lasted for a median of 24 (interquartile range, 22.8–24.0) h per day. *, denotes number of patients evaluated; **, mean difference at Day 2: 1.1; at Day 3: 1.8; at the End of the Treatment: 2.1. NA, not applicable.

Pacjenci, którzy wdychali H₂-O₂ krócej niż średni czas trwania (64 godziny), nadal wykazywali konsekwentnie znaczącą poprawę [Tabela E5 w Dodatku Online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)]. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nasilenie kaszeli (6,8% w grupie leczonej; 8,7% w grupie kontrolnej) i niepokój w klatce piersiowej (2,3% w grupie leczonej; 21,7% w grupie kontrolnej). Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne były rzadkie (2,3% w grupie leczonej; 13,0% w grupie kontrolnej). Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych [Tabela E6 w Dodatku Online (<http://dx.doi.org/10.21037/jtd-2020-057>)].

Dyskusja

To pierwsze wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, które weryfikuje skuteczność i bezpieczeństwo inhalacji H₂-O₂ u pacjentów z COVID-19. Korzyści kliniczne były prawdopodobnie związane ze zdolnością H₂-O₂ do zmniejszania wysiłków wdechowych ze względu na znacznie niższy opór podczas przechodzenia przez drogi oddechowe w porównaniu z powietrzem pokojowym (wcześniej zweryfikowane za pomocą oscylometrii impulsowej) (4).

Pacjenci z COVID-19 często zgłaszali duszność, kaszel, rozpaczliwy ból w klatce piersiowej oraz desaturację tlenu (5), których nie można szybko złagodzić innymi istniejącymi terapiami (w tym tlenoterapią).

Terapeutyczne działanie H₂-O₂ stało się znaczące już w 2. i 3. dniu, a złagodzenie większości objawów ze strony układu oddechowego utrzymywało się do końca leczenia, co ponownie nie może być łatwo zinterpretowane przez różne terapie wspomagające, w tym tlenoterapię.

Podobno wdychanie helioksu spowodowało złagodzenie duszności i zmniejszenie oporu dróg oddechowych u dorosłych i dzieci (6,7). Jednak ze względu na niższą efektywność kosztową helioksu nie jest zalecany do rutynowych czynności zastosowanie kliniczne.

H₂-O₂ można wytwarzać poprzez bezpośrednią elektrolizę wody przy użyciu dostępnego w handlu instrumentu, który umożliwił zastosowanie kliniczne w domu i szpitalu (szczególnie w placówkach medycznych, w których występuje krytyczny niedobór tlenu). **Profile bezpieczeństwa sprawiły, że inhalacja H₂-O₂ jest szczególnie przydatna w łagodzeniu duszności i innych objawów ze strony układu oddechowego u pacjentów z COVID-19, niezależnie od ciężkości choroby. Nasze badanie było ograniczone przez otwarty projekt i zmienny czas trwania inhalacji H₂-O₂ ze względu na pilność.**

Ani losowo przypisaliśmy pacjentów z COVID-19 ze względu na stan nagły, ani nie dopasowaliśmy pacjentów z punktacją skłonności, co mogło skutkować błędem selekcji. Protokół inhalacji H₂-O₂ został ustalony empirycznie i może wymagać optymalizacji. **Niemniej jednak inhalację H₂-O₂ można uznać za przydatną u pacjentów z dusznością lub infekcjami bez wystarczającej ilości tlenu.**