

# Patogeneza i leczenie astmy a przebieg choroby COVID-19

## *Pathogenesis and treatment of asthma and the course of COVID-19 disease*

Anna Romaszko-Wojtowicz

*Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie*

**Słowa kluczowe:** *stma, COVID-19, choroby układu oddechowego*

### **Streszczenie**

*W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła pandemię choroby COVID-19, za której objawy odpowiedzialny jest wirus SARS-CoV-2. Obecnie wiadomo, już że niektóre choroby współistniejące przyczyniają się do cięższego przebiegu i gorszego rokowania. Są to np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy choroby sercowo-naczyniowe. Astma jest najbardziej rozpowszechnioną przewlekłą chorobą zapalną płuc na świecie, a COVID-19 powoduje objawy głównie ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych. Możliwy wydaje się więc kliniczny i patofizjologiczny związek między astmą a przebiegiem tej choroby.*

**Key words:** *asthma, COVID-19, respiratory diseases*

### **Summary**

*In March 2020, the World Health Organization announced the COVID-19 pandemic which is caused by the SARS-CoV-2 virus. It is now known that some comorbidities contribute to a more severe course and worse prognosis. These are, for example, arterial hypertension, diabetes and cardiovascular diseases. Asthma is the most common chronic inflammatory pulmonary disease in the world, and COVID-19 causes symptoms mainly of the upper and lower airways. Therefore, a possible clinical and pathophysiological relationship between asthma and SARS-CoV-2 / COVID-19 seems to be probable.*

### **Warto zapamiętać:**

Astma jest chorobą przewlekłą, której leczenie nie ulega zmianie nawet w przypadku w przypadku koinfekcji z COVID-19. Nie wykazano szkodliwości stosowania glikokortykosteroidów u pacjentów z astmą i COVID-19.

## **Astma – choroba przewlekła**

Astma jest chorobą heterogenną, charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, przebiegającym z odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza. Szacuje się, że dotyka ona nawet 4,4% światowej populacji. Częstość występowania astmy jest różna na całym świecie i waha od około 2% w Chinach, Kazachstanie i Wietnamie się aż do 21% w Australii [1]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki każdego roku nawet u 12 milionów ludzi dochodzi do zaostrzenia astmy, a jedna czwarta z nich wymaga hospitalizacji [2].

*Astma przebiega na podłożu reakcji alergicznej typu II (cytotoksycznej). Limfocyty pomocnicze typu 2 produkują cytokiny (IL-4, IL-5, IL-13), które pobudzają wytwarzanie Immunoglobuliny E przez limfocyty B. W przebiegu przewlekłego zapalenia dochodzi do nadprodukcji śluzu, skurczu oskrzeli i zwężenia dróg oddechowych. W ostrych zaostrzeniach astmy szybko następuje skurcz mięśni gładkich oskrzeli (skurcz*

*oskrzeli), który zwęża drogi oddechowe w odpowiedzi na różne bodźce, w tym alergeny lub czynniki drażniące. Ostry skurcz oskrzeli wywołany alergenem wynika z zależnego od IgE uwalniania mediatorów z komórek tucznych takich jak: histamina, tryptaza czy leukotrieny i prostaglandyny, które bezpośrednio kurczą mięśnie gładkie dróg oddechowych.*

*Postępujący stan zapalny w drogach oddechowych prowadzi do ograniczenia przepływu powietrza poprzez nadprodukcję śluzu oraz przerost mięśniówki gładkiej dróg oddechowych.*

*Innym istotnym czynnikiem, który wpływa na przebieg astmy jest nadreaktywność dróg oddechowych, czyli nadmierna reakcja skurczowa oskrzeli w odpowiedzi na czynniki zewnętrzne. Konsekwencją wyżej wymienionych reakcji obronnych może być trwała przebudowa dróg oddechowych obejmująca: pogrubienie błony podstawnej, włóknienie podnabłonkowe, przerost mięśni gładkich dróg oddechowych. W dalszej perspektywie może to prowadzić do częściowo nieodwracalnej obturacji i gorszej reakcji na stosowane leki.*

*Infekcje dróg oddechowych wywoływane przez koronawirusy, wirus grypy i rinowirusy są częstymi przyczynami zaostrzeń astmy [3,4,5]. Jednak w przypadku nowego koronawirusa SARS-CoV-2 doniesienia są niejednoznaczne. Do innych, znanych czynników*

wyzwalających objawy astmy należą: alergen, substancje drażniące, wysiłek fizyczny czy zmiany temperatury. Ograniczenie przepływu w drogach oddechowych powoduje objawy takie jak: duszność, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej o charakterze ucisku, kaszel.

Wyróżniamy następujące fenotypy astmy:

- astma alergiczna (najczęściej rozpoczyna się w dzieciństwie, towarzyszą jej często inne objawy atopowe),
- astma niealergiczna (ujawnia się u dorosłych, a w jej przebiegu nie stwierdza się swoistych przeciwciał IgE),
- astma dziecięca/nawracające zapalenie oskrzeli,
- astma o późnym początku,
- astma z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych,
- astma u otyłych,
- astma zawodowa,
- astma u osób starszych.

European Respiratory Society oraz American Thoracic Society (ERS/ATS) stosuje również podział astmy ze względu na rodzaj występującego zapalenia w drogach oddechowych wyróżniając:

- astmę neutrofilową,
- astmę eozynofilową,
- astmę ubogokomórkową.

*Terapia wziewna jest leczeniem z wyboru w przypadku astmy.* Wiąże się ona z wyższym miejscowym stężeniem leku przy mniejszych niepożądanych objawach ogólnoustrojowych i ogólną dobrą tolerancją.

Leczenie farmakologiczne astmy opiera się na trzech głównych grupach leków:

1. lekach kontrolujących przebieg choroby,
2. lekach objawowych przyjmowanych doraźnie,
3. innych metodach leczenia astmy ciężkiej.

*Ad 1. Leki kontrolujące przebieg astmy* stosowane są regularnie; przyczyniają się do zmniejszenia stanu zapalnego dróg oddechowych, redukcji częstości zaostrzeń i lepszej kontroli astmy.

*Ad 2 Leki objawowe* przyjmowane są przez pacjenta doraźnie w razie nasilenia objawów, zaostrzenia astmy

oraz w krótkotrwałej profilaktyce skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem fizycznym. Kluczowym celem leczenia astmy jest ograniczenie do minimum konieczności stosowania leków doraźnych.

*Ad 3. Leki dodatkowe* stosowane są u pacjentów z astmą ciężką i utrzymującymi się objawami lub częstymi zaostrzeniami pomimo leczenia wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i optymalizacji modyfikowalnych czynników ryzyka.

W tabeli przedstawiono szczegółowy podział grup leków.

### Czy astma predysponuje do COVID-19?

Obecnie wiadomo, że starszy wiek, otyłość, choroby układu krążenia i cukrzyca są czynnikami ryzyka gorszego rokowania przebiegu COVID-19 [6]. Nie jest natomiast jasne, czy wśród czynników ryzyka są również przewlekłe choroby układu oddechowego, takie jak astma.

Wiele badań wskazuje na liczne czynniki, które mogą odgrywać rolę w podatności i ciężkości COVID-19 u chorych na astmę [7,8]. Obejmują one ciężkość astmy jej fenotyp (alergiczny lub niealergiczny), stosowane leki (kortykosteroidy lub bez kortykosteroidów) oraz choroby współistniejące [9]. W literaturze sugeruje się, że stan zapalny w drogach oddechowych u chorych na astmę może prowadzić do zmniejszonej ekspresji receptora SARS-CoV-2 - enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) w ten sposób chroniąc chorych na astmę przed zakażeniem.

Kumar i inni w swoim badaniu udowodnili, że Interleukina-13 (IL-13) pobudza eozynofile zmniejszając ekspresję ACE2 w próbkach oskrzeli *ex vivo* pochodzących od ludzi [10,11]. Wysznuo więc wniosek, że postępujący wzrost liczby eozynofili we krwi obwodowej jest związany z mniejszą zachorowalnością na COVID-19. Dane te mogą sugerować, że chorzy na astmę alergiczną są chronieni przed infekcją COVID-19.

Tab. 1. szczegółowy podział grup leków.

Leki kontrolujące	Leki objawowe	Leki dodatkowe
wziewne glikokortykosteroidy (GKS) długo działające B2-mimetyki wziewne (LABA) długo działające leki przeciwcholinergiczne (LTRA) leki przeciლეukotrienowe	szybko działające B2-mimetyki wziewne (SABA) krótko działające leki przeciwcholinergiczne (LAMA)	leki biologiczne GKS doustne termoplastyka oskrzeli

Co ciekawe Yang i inni w badaniu kohortowym przeprowadzonym w Południowej Korei wykazali, że pacjenci z astmą niealergiczną mieli większe ryzyko dodatniego wyniku testu SARS-CoV-2 i cięższego przebiegu COVID-19 niż osoby z astmą alergiczną [12].

SARS-CoV-2 dostaje się do nabłonka oskrzeli górnych i dolnych dróg oddechowych i uruchamia lokalne kaskady zapalne, które charakteryzują się rekrutacją neutrofilów, limfocytów T pomocniczych i aktywacją monocytów. Indukcja cytokin, takich jak IL-25 i IL-33 w komórkach nabłonka powoduje aktywację szlaków TH2 powodujące eozynofilię, zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych (tj. , IL-4, IL-5 i IL-13) oraz zwiększona produkcja mucyny, z których wszystkie ostatecznie pogarszają objawy astmy [13].

SARS-Cov-2 wykorzystuje enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) jako swój receptor komórkowy, podobnie jak SARS i inne sezonowe koronawirusy. Podejrzewa się, że zwiększona ekspresja ACE2 zwiększa podatność na COVID-19. Komórki nabłonka dróg oddechowych u pacjentów z astmą mają zmniejszoną ekspresję genów dla receptorów ACE2 i dlatego mogą chronić przed zakażeniem COVID-19. Ponadto reakcja nadwrażliwości typu II jest związana ze zwiększoną ekspresją genu TMPRSS2, proteazy, która umożliwia skuteczne wiązanie receptora wirusowego. Zakłada się, że zmniejszenie ekspresji genu ACE2 niweluje minimalny wzrost ekspresji genu TMPRSS2, co z kolei niejako będzie stanowiło czynnik ochronny przeciwko COVID-19.

Peters i inni przeprowadzili badanie na 330 pacjentach zakwalifikowanych do programu SARP-3 (Severe Asthma Research Program-3) [14]. Na tej podstawie zauważyli oni, że nie ma znaczących różnic w ekspresji genów ACE2 w płwocinie między pacjentami z astmą a osobami zdrowymi. Sugeruje to, że osoby z astmą mogą nie być narażone na zwiększone ryzyko choroby COVID-19. Odkryto jednak, że w płwocinie osób z wywiadem astmy jest zwiększona ekspresja ICAM-1 (cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1). ICAM-1 jest receptorem rinowirusa, który powoduje objawy ze strony górnych dróg oddechowych o niewielkim nasileniu u zdrowych osób, ale może wywołać również ciężkie zaostrzenia u astmatyków.

## Leczenie astmy a COVID-19

Zaostrzenia astmy są związane ze zwiększonym stanem zapalnym w drogach oddechowych, który powoduje nasilenie objawów.

Leczenie zaostrzenia astmy opiera się na stosowaniu *doustnych glikokortykosteroidów*; zazwyczaj podawany jest prednizolon w dawce 30–50 mg doustnie przez 5–7 dni. WHO odradza jednak rutynowe stosowanie kortykosteroidów w leczeniu chorych z COVID-19, za wyjątkiem pacjentów z współistniejącą astmą lub POChP. Uważa się, że leki te pomimo działania przeciwzapalnego mogą hamować wytwarzanie mediatorów przeciwwirusowych (INF). W efekcie leki te przyspieszają replikację wirusa nasilając wydzielanie śluzu i predisponując do nadkażeń bakteryjnych. Na podstawie badań przeprowadzonych na pacjentach z zakażeniem wirusem SARS lub MERS wykazano, że glikokortykosteroidy zwiększają wiremię i opóźniają usuwanie wirusa [15].

*Uwagi te nie dotyczą postaci wziewnych glikokortykosteroidów.* Bloom i współpracownicy udowodnili, że stosowanie kortykosteroidów wziewnych wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu COVID-19 u pacjentów z astmą w wieku 50 lat lub starszych w porównaniu do pacjentów bez chorób układu oddechowego [16].

Uważa się, że stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów nie wiąże się ze wzrostem ryzyka hospitalizacji w przypadku pacjentów z astmą.

## Leczenie biologiczne a COVID-19

Leki biologiczne są stosowane u pacjentów z astmą ciężką, u których nie można uzyskać odpowiedniej kontroli za pomocą innych leków. Obecnie dostępne leki biologiczne dla pacjentów z astmą ciężką to:

- omalizumab,
- mepolizumab,
- benralizumab,
- reslizumab oraz
- dupilumab.

Leki te są ukierunkowane na szlaki zapalne typu 2 i wykazują skuteczność w redukcji zaostrzeń, utrzymaniu odpowiedniej kontroli astmy i ograniczeniu ogólnoustrojowego stosowania steroidów.

Wpływ leczenia biologicznego u pacjentów z astmą ciężką na zakażenie SARS-CoV-2, częstość występowania i rokowanie COVID-19 pozostają nieznane. Nie ma dowodów na to, że omalizumab lub inne leki hamujące eozynofile bezpośrednio modulują procesy wirusowe u chorych na astmę. Wyniki różnych badań potwierdzają bezpieczeństwo tych leków w leczeniu astmy u pacjentów, u których zdiagnozowano COVID-19 [17]. Sugeruje się, że leki biologiczne mogą

mieć wpływ ochronny na przebieg kliniczny tych pacjentów. Z drugiej jednak strony Izquierdo i inni wykazali jeszcze wyższą zapadalność na COVID-19 u pacjentów leczonych biologicznie (2,31%) [18].

*Omalizumab* jest rekombinowanym humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem anti-IgE (mAb), które zostało zarejestrowane jako pierwsze (2002 rok, Australia) w leczeniu astmy.

W 2015 do leczenia astmy wprowadzono przeciwciała anti-IL5 (*mepolizumab* oraz *reslizumab*), a w 2018 roku *bendrolizumab*. Bendrolizumab jest przeciwciałem skierowanym przeciw receptorowi dla IL-5 (łańcuchowi  $\alpha$  IL5R).

Kolejny lek, *dupilumab*, który uzyskał rejestrację w 2019 roku jest z kolei przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi dla IL-4 i IL-13 (łańcuchowi  $\alpha$  IL4R). Przeciwciała anti-IL5/IL5r wywierają głównie wpływ na eozynofile, powodując zmniejszenie liczby eozynofili w tkankach i krwi obwodowej. Z kolei: anti-IgE i anti-IL4/IL13 działają głównie poprzez hamowanie odporności T2.

W badaniu PROSE oceniano, czy leczenie omalizumabem w celu zmniejszenia IgE skraca częstość i czas trwania chorób rinowirusowych u dzieci z astmą alergiczną [19]. Nie ma jednak danych dotyczących zapadalności ani ciężkości przebiegu COVID-19 u pacjentów otrzymujących omalizumab.

Mepolizumab ogranicza wytwarzanie oraz przeżywalność eozynofili. Reslizumab ma taki sam mechanizm działania jak mepolizumab. Benralizumab z kolei indukuje apoptozę eozynofili poprzez mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) z udziałem komórek naturalnych zabójców, co dodatkowo indukuje zmniejszenie liczby eozynofili we krwi obwodowej. W literaturze znaleźć można wzmianki dotyczące gorszego rokowania pacjentów z nasileniem eozynopenii [20]. Obecnie nie ma jednak dostępnych jednoznacznych danych dotyczących ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 u pacjentów leczonych tymi preparatami, jak również danych dotyczących ciężkości lub progresji choroby.

Dupilumab jest humanizowanym mAb skierowanym przeciwko łańcuchowi alfa receptora IL4 (IL4Ra), który jest wspólny dla IL4 i IL13. Lek ten jest zdolny do hamowania sygnalizacji obu interleukin. Firma Sanofi Genzyme wydała oświadczenie twierdzące, że nie ma istotnych danych klinicznych wskazujących na to, że leczenie dupilumabem może zwiększyć ryzyko zakażenia COVID-19.

Konkludując, u chorych na astmę w czasie pandemii należy kontynuować podawanie przeciwciał monoklonalnych.

## Azytromycyna a astma

Wykazano, że azytromycyna jest skutecznym lekiem u pacjentów z astmą, która nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią wziewną, zmniejszając częstość zaostrzeń i poprawiając jakość życia [21]. Stosowanie azytromycyny znacząco zwiększa produkcję IFN, cytokiny związanej z działaniem przeciwwirusowym. W 2010 roku Aline Schögler i Brigitte S. Kopf udowodnili przeciwwirusowe działanie azytromycyny w infekcjach wywołanych przez rinowirusy u chorych na mukowiscydozę [22]. W literaturze pojawiło się wiele doniesień dotyczących możliwego pozytywnego wpływu azytromycyny na leczenie COVID-19. Azytromycyna ma właściwości przeciwwirusowe i immunomodulujące. Jej stosowanie wiąże się z poprawą kliniczną chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc. W badaniach *in vitro* wykazano, że azytromycyna ma kilka punktów uchwytu wirusa SARS-CoV2. Przyczynia się do obniżeniu stężenia wytwarzanych cytokin prozapalnych oraz zapobiega rozwojowi włóknienia płuc [23]. Azytromycyna ma dobrze znany profil bezpieczeństwa. Jednak w kontekście COVID-19 pojawiły się obawy dotyczące bezpieczeństwa ze względu na jego potencjalną kardiotoksyczność, zwłaszcza w połączeniu z hydroksychlorochiną. Konieczne są więc dalsze badania.

## Podsumowanie

W świetle przedstawionych informacji wydaje się, że pacjenci z astmą są nieco bardziej podatni na zarażenie COVID-19, ale ciężki postęp choroby nie wydaje się być związany ze stosowaniem leków, w tym leków biologicznych na astmę.

### Piśmiennictwo

- To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012;12:204. doi: 10.1186/1471-2458-12-204
- Pennington E, Yaqoob ZJ, Al-Kindi SG, et al. Trends in asthma mortality in the United States: 1999 to 2015. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(12):1575–1577. doi: 10.1164/rccm.201810-1844LE
- McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. J Pediatr. 1973;82(4):578–590. doi: 10.1016/S0022-3476(73)80582-7
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. BMJ. 1993;307(6910):982–986. doi: 10.1136/bmj.307.6910.982
- Sposato B, Croci L, Canneti E, et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(5):487–490.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from

- the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323: 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
7. Choi HG, Wee JH, Kim SY, et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. Allergy. 2021 Mar;76(3):921-924. doi: 10.1111/all.14675.
  8. Green I, Merzon E, Vinker S, et al. COVID-19 susceptibility in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; in press. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.020
  9. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 83–90. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC
  10. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):80e8–88 e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
  11. Kumar RK, Herbert C, Yang M, et al. Role of interleukin-13 in eosinophil accumulation and airway remodelling in a mouse model of chronic asthma. Clin Exp Allergy. 2002;32(7):1104–1111. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01420.x.
  12. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(4):790–798. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
  13. Keswani A, Dhana K, Rosenthal JA, et al. Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for coronavirus disease 2019. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(4):479–481. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.012.
  14. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 1;202(1):83-90. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2020 Dec 15;202(12):1744-1746.
  15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 395: 473–475, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
  16. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. Lancet Respir Med. 2021 Mar 4:S2213-2600(21)00013-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00013-8.
  17. Abdelmaksoud A, Goldust M, Vestita M. Omalizumab and COVID-19 treatment: Could it help? Dermatol Ther. 2020 Jul;33(4):e13792. doi: 10.1111/dth.13792.
  18. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. Eur Respir J 2021; 57: 2003142. doi:10.1183/13993003.03142-2020
  19. Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Oct 15;196(8):985-992. doi: 10.1164/rccm.201701-0120OC.
  20. Tanni F, Akker E, Zaman MM, et al. Eosinopenia and COVID-19. J Am Osteopath Assoc. 2020 Jul 16. doi: 10.7556/jaoa.2020.091
  21. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. ERJ Open Res. 2019 Dec 23;5(4):00056-2019. doi: 10.1183/23120541.00056-2019.
  22. Schögl A, Kopf BS, Edwards MR, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Eur Respir J. 2015 Feb;45(2):428-39. doi: 10.1183/09031936.00102014.
  23. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):171-176. doi: 10.1056/NEJMra1808137.

**Uwaga:** stanowisko przedstawione w niniejszym artykule nie powinno zostać odebrane ani cytowane jako stanowisko oficjalne lub wygłoszone w imieniu URPL, WM i PB

*Oświadczam, że powyższy artykuł nie był wcześniej publikowany (pod tym samym tytułem lub innym tytułem; nie stanowi również części innej publikacji) w innym wydawnictwie oraz na innym polu medialnym; niniejsze opracowanie nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.*

Anna Romaszko-Wojtowicz

Katedra Pulmonologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie