



Prof. dr hab. n. med.
Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii
Wydział Nauk
Biomedycznych
i Kształcenia
Podyplomowego
UM Łódź

Współczesna steroidoterapia w leczeniu astmy – wieloletnia, skuteczna i bezpieczna

Current ICS therapy in an lifelong asthma treatment - focus on efficacy and safety

S U M M A R Y

Nowadays, there is no doubt that asthma treatment is based on anti-inflammatory therapy. Most of ICS may potentially cause adverse events. Recently published CRTs suggested that ICS may not alter the natural course of the disease and more importantly they have to be taken chronically even through all the patient life. From this perspective, physician will have to carefully choose ICS for asthma therapy employing benefit/risk ratio assessment. This review is focused on ICS efficacy and safety. Reasonable ICS choice might be helpful in asthma treatment through patient compliance enhancement.

Dzisiaj leczenie astmy polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwzapalnych. Większość wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) stosowanych w leczeniu astmy ma potencjalnie dość dużo działań niepożądanych. Wiele ostatnich badań, szczególnie te, które obejmowały leczenie wGKS małych dzieci, wyraźnie wskazują na konieczność przewlekłego stosowania tych leków prawdopodobnie przez całe życie pacjenta. Wydaje się więc, że coraz ważniejszą decyzją, którą musi podjąć lekarz rozpoczynający leczenie astmy nie jest to czy zacząć jej leczenie od leków przeciwzapalnych ale (jeśli decyduje się na włączenie pacjentowi wGKS) to, który z wielu dostępnych wGKS wybrać i dlaczego. Niniejsza praca jest próbą przeglądu bezpieczeństwa i skuteczności wGKS, co może ułatwić wybór lekarzowi i zwiększyć poziom współpracy pacjenta w leczeniu astmy oskrzelowej.

Pawliczak R.: Współczesna steroidoterapia w leczeniu astmy – wieloletnia, skuteczna i bezpieczna. *Alergia*, 2008, 3: 10-13

Słowa kluczowe:

astma, steroidy
wziewne, leczenie

Key words:

asthma,
inhaled
glucocorticosteroids,
treatment

Dla nikogo, kto zajmuje się leczeniem astmy, nie ma dzisiaj wątpliwości, że glikokortykosteroidy wziewne odgrywają zasadniczą rolę w leczeniu astmy oskrzelowej. Odpowiednie dawki wziewnych glikokortykosteroidów są zalecane w zależności o stopnia kontroli astmy i wieku pacjenta przez rozmaite konsensusy międzynarodowe. Praktyka kliniczna jednak dość jednoznacznie wskazuje na fakt istotnego lęku pacjenta (a nie rzadko i lekarza) przed stosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów. Dotyczy to zarówno pacjentów dorosłych jak i rodziców dzieci chorych na astmę. Bardzo często lekarze praktycy spotykają się z pytaniem, jak długo moje dziecko będzie przyjmowało steroidy?, jak długo ja mam przyjmować te leki? Dotychczasowe

badania nad skutecznością glikokortykosteroidów wziewnych w dużym stopniu nie dostarczyły jednoznacznych odpowiedzi. Ponad 30 lat stosowania wziewnych glikokortykosteroidów nie przyniosło wystarczających dowodów na ich pełne bezpieczeństwo i skuteczność, szczególnie u pacjentów z astmą lekką i u dzieci.

Skrupulatna analiza większości zaleceń wyraźnie wskazuje na trend ich twórców do redukcji dawek wGKS i stosowanie różnych technik lub leków w celu zwiększenia bezpieczeństwa ich stosowania. W związku z powyższym pojawia się kilka pytań:

- czy wziewne GKS powinny być stosowane od początku choroby ?



- jak długo należy je stosować?
- czy wszystkie wGKS mają takie same właściwości?
- czy wybór leku ma znaczenie dla odległych skutków leczenia astmy oskrzelowej

Leczenie astmy oskrzelowej jako wczesna interwencja

Istnieje zaledwie kilka badań zajmujących się tym problemem.

Badania prof. Haahteli z początku lat dziewięćdziesiątych wskazują jednoznacznie, że wczesne włączenie wGKS w odpowiednio wysokiej dawce u pacjentów ze świeżo rozpoznaną astmą poprawia parametry wentylacyjne. Dwuletnie opóźnienie leczenia powoduje uzyskanie wartości wentylacyjnych o połowę niższych w stosunku do pacjentów leczonych od początku (1, 2).

Badania START, CAMP, PEAK

Analizie tego problemu poświęcono także badanie START. W badaniu tym brały udział osoby dorosłe i dzieci, leczone odpowiednio niskimi dawkami budesonidu (400 i 200 mikrogramów/d), które chorowały na astmę nie dłużej niż 2 lata.

U chorych stosujących wGKS dodane do aktualnego leczenia obserwowano dwukrotnie mniejszą liczbę zaostrzeń (3).

Podobne wyniki uzyskano u dzieci. Zarówno u dorosłych jak i u dzieci stosowanie wGKS nie poprawiło parametrów wentylacyjnych płuc po 5 latach badania. Podobne wyniki uzyskano w badaniu CAMP przeprowadzonym u dzieci. W jednym z najczęściej ostatnio dyskutowanych badań PEAK, 2-3 letnie dzieci otrzymywały 2x88 mikrogramów flutikazonu przez 24 miesiące.

Proporcja dni bez objawów astmy była większa u dzieci otrzymujących flutikazon niż u pacjentów, którzy otrzymywali placebo (4).

Nie mniej jednak na pojawianie się tego zjawiska należało czekać kilka miesięcy, a ponadto po zaprzestaniu przyjmowania wGKS obserwowano powrót objawów choroby już po około 4 miesiącach.

W opublikowanym ostatnio badaniu roczne stosowanie wGKS zmniejszało istotnie grubość błony podstawnej nabłonka oskrzeli wyłącznie u pacjentów, którzy chorowali na astmę nie dłużej niż pięć lat w momencie rozpoczęcia leczenia.

Największe efekty mierzone zmianą grubości błony podstawnej obserwowano u pacjentów, którzy chorowali na astmę krócej niż 3 lata. Poprawę parametrów wentylacyjnych (FEV1 po leku rozkurczającym oskrzela) obserwowano wyłącznie u pacjentów, którzy chorowali krócej niż 3 lata (5).

W ostatnich tygodniach ukazała się także interesująca praca Selroosa wskazująca, na fakt, że pacjenci którzy chorują krótko (krócej niż 12 miesięcy) wymagają dwukrotnie

niższych dawek wGKS do zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli i poprawy parametrów wentylacyjnych niż pacjenci z dłuższym niż rok wywiadem astmy (6). Badanie to wykonane na niewielkiej grupie chorych (81 osób), wymaga oczywiście potwierdzenia.

Podsumowując tę grupę badań należy stwierdzić, że niezwykle ważne jest wczesne rozpoznanie astmy oskrzelowej już u dzieci, wraz z jej pierwszymi objawami. Wydaje się, że rozpoznawanie astmy powinno być dokonywane przez lekarzy rodzinnych lub pediatrów wraz z próbą rozpoczęcia leczenia. Ewaluacja takiego postępowania powinna być dokonywana przez pulmonologa lub alergologa.

Podobne stanowisko można znaleźć w aktualnych zaleceniach NAEPP i PRACTALL. Przeciwwzpalne leczenie astmy powinno być podejmowane jak najwcześniej i stosowane prawdopodobnie jak najdłużej. Większość istniejących w tej chwili zaleceń pediatrycznych stwarza lekarzowi możliwość wyboru wGKS lub lek antyleukotrienowy, przy braku skuteczności dołączając, to czego pacjent jeszcze nie stosuje, lub zwiększając dawkę wGKS.

Wspomniane wyżej badania wskazują dość jednoznacznie na konieczność przewlekłego stosowania wziewnych glikokortykosteroidów od początku leczenia astmy praktycznie przez całe życie pacjenta.

Powszechna implementacja pediatrycznych zaleceń dotyczących rozpoznawania i leczenia astmy u dzieci powoduje, że leczenie wGKS będzie stosowane nawet przez 70-80 lat. Tak więc współczesne wymagania dotyczące bezpieczeństwa stosowania wGKS są zupełnie inne niż 10 czy 20 lat temu, gdy wGKS zaczynały osiągać szczyt zastosowania w leczeniu astmy.

Bezpieczeństwo a skuteczność przewlekłego stosowania wGKS

Pomimo faktu, że wGKS są stosowane w leczeniu astmy od dziesiątków lat, brak jest w literaturze medycznej dobrych badań w okresach dłuższych niż 3-4 letnie oceniających bezpieczeństwo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów. Dotychczasowe prace jednoznacznie sugerują, że dawki dobowe nie przekraczające 400 mcg beklometazonu (lub jego ekwiwalentu) nie wpływają na ostateczny wzrost u dzieci. Dawki nie przekraczające 800 mcg beklometazonu (lub jego ekwiwalentu) nie wpływają na oś podwzgórze-przesadka-nadnercza u dorosłych. Dawki wyższe wpływają na funkcjonowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, natomiast znaczenie kliniczne tego zjawiska jest prawdopodobnie niewielkie. Podobnie powyżej tej dawki może zwiększać się ryzyko złamań kości. Najczęstsze działania niepożądane pojawiają się w przypadku większych dawek wGKS ze strony krtań i gardła.

Najczęściej zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym wziewnej glikokortykosteroidoterapii jest kaszel podczas przyjmowania leku (około 40% pacjentów), uczucie wysuszenia błony śluzowej gardła (od

Porównanie niektórych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wybranych wGKS

Parametr	BDP/BMP	Budezonid	Propionian flutikazonu	Cyklezonid/des-CIC	Mometazon
Biodostępność	<1%/26%	11%	<1%	<1%/<1%	<1%
Depozycja płucna*	51% (BDP)	28%	16%	52% (CIC)	14%
Aktywacja płucna proleku	Częściowa	Nie	Nie	Tak	Nie
Powinowactwo do receptora dla GKS	23/1345	935	1800	12/1200	1235
Estryfikacja	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie
Lipofilność	Umiarkowana/ Wysoka	Niska	Wysoka	Bardzo wysoka/ Bardzo wysoka	Brak danych
Frakcja związana z białkiem/frakcja wolna	87%/13%	88%/12%	90%/10%	90-99%/10-1%	99%/1%
T _{1/2} [h]	0,5/2,7	2,8	7,8	0,36/3,4	4,5
Objętość dystrybucji [L]	20/424	183	318	207/897	Brak danych
Klirens [L/h]	15/120	84	69	125/228	53,5

BDP-dwupropionian beklometazonu, BMP-17-monopropionian beklometazonu, CIC-cyklezonid, des-CIC-des-cyklezonid, *zależy od formulacji, inhalatora, współpracy pacjenta i przepływu wdechowego

24% chorych), następnie chrypka (do 15%), zaburzenia generacji głosu (*dysphonia*; do 12%) i kandydoza jamy ustnej (do 11% pacjentów) (7).

Oczywiście częstość występowania miejscowych działań niepożądanych zależy od preparatu, typu dozownika i poziomu współpracy pacjenta. Dotychczas nie wykazano związku występowania jaskry czy zaćmy ze stosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów.

Leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami jest *de facto* stosowaniem leków miejscowo. Większość będących dzisiaj w użyciu formulacji zapewnia docieranie leku do zaledwie centralnej części drzewa oskrzelowego. Depozycja płucna większości wGKS nie przekracza 30% podanej dawki u zdrowego ochotnika. Waha się ona także w zależności od stosowanego inhalatora. U pacjenta chorego na astmę, wartość ta może być znacząco mniejsza w zależności od stopnia współpracy i przepływu wdechowego. Dlatego też rynek leków przeciwastmatycznych notuje coraz większy udział w leczeniu astmy leków antyleukotrienowych, które działają na inne mechanizmy zapalenia a także docierają do miejsc, w których klasyczne wGKS nie osiągają wystarczającej depozycji.

Cechy nowoczesnego leku steroidowego

Konsensusy leczenia astmy oskrzelowej zwracają uwagę na stosowanie leków w kombinacji, leków dodatkowych, które mogą zmniejszyć całkowitą dawkę ekspozycyjną wGKS.

Inna droga, którą idą niektórzy producenci leków innowacyjnych to:

- zwiększenie depozycji leku (nowe nośniki, nowe inhalatory)
- opracowanie leków nieaktywnych lub mało aktywnych poza płucami (pro-leków lub leków ulegających bardzo

silnemu wiązaniu z receptorem dla glikokortykosteroidów, a także leków ulegających efektowi pierwszego przejścia, bardzo szybkiemu metabolizmowi wątrobowemu, pożądane są także substancje, które mają małą objętość dystrybucji, dzięki czemu prawie nie działają poza narządem docelowym)

Spełnienie tych kryteriów pozwala na potencjalne zwiększenie obszaru tej części drzewa oskrzelowego, do której trafia lek. Zastosowanie pro-leku umożliwia uniknięcie prawdopodobnie większości działań niepożądanych w obrębie krtani i gardła. Lek, który jest aktywny wyłącznie w płucach nie będzie miał prawdopodobnie większych działań niepożądanych pozapłucnych. Oczywiście przytoczone tu postulaty są próbą opracowania leku idealnego. Jednak wydaje się, że każda próba zbliżenia się do ideału np. przez opracowanie stosunkowo prostego inhalatora czy nośnika o większej depozycji płucnej wydaje się być pożądanym rozwiązaniem dla pacjentów. Każdy z takich leków może poprawić współpracę z pacjentem chorym na astmę oraz zwiększyć jego zaufanie do wGKS. Elementy te mogą w sposób zdecydowany poprawić kontrolę astmy i zmniejszyć liczbę zaostrzeń i hospitalizacji z powodu astmy.

Układowe działania niepożądane wGKS zależą od leku, który uległ depozycji w płucach i w niewielkiej części od leku, który został połknięty, a więc pochodzi z gardła i do krążenia dotarł przez układ pokarmowy. Połknięta dawka leku jest metabolizowana przez wątrobę.

Stopień metabolizmu wątrobowego leków jest różny:

- flutikazon i mometazon są metabolizowane w 99%,
- budezonid w 90 %,



- triamcinolon w 80-90 %,
- beklometazon w 70%.

Leki o większej lipofilności są szybciej absorbowane przez tkanki, leki o mniejszej lipofilności takie jak triamcinolon czy budesonid są szybciej eliminowane. Większość wGKS dociera do krążenia w wyniku absorpcji w płucach. Stąd stopień wiązania leku z białkami osocza ma znaczenie, gdy chodzi o możliwe systemowe działania niepożądane. Im jest on większy tym lek potencjalnie bezpieczniejszy.

Stopień wiązania leków z białkami osocza wynosi:

- 88% dla budesonidu
- 90% dla flutikazonu,
- 99% dla cyklozonidu.
- 87% dla beklometazonu

Co prawda beklometazon wiąże się z białkami w 87%, ale dane dotyczące wiązania z białkami dla jego aktywnego metabolitu 17-monopropionianu beklometazonu nie są znane. Porównanie właściwości podstawowych wGKS zawarto w tabeli I.

Nowe wziewne glikokortykosteroidy takie jak pirofosluzan mometazonu, flutikazonu furoinian czy cyklozonid wydają się być odpowiedzią na potrzebę stosowania bezpieczniejszego wGKS o większej depozycji płucnej i jak najmniejszych działaniach niepożądanych, szczególnie ogólnoustrojowych. Należy pamiętać, że wGKS w leczeniu astmy, obok innych leków przeciwwzapalnych będą prawdopodobnie stosowane przez całe życie pacjenta.

Cyklozonid

Cyklozonid został wprowadzony do leczenia astmy w Europie w 2005 roku. Zyskał sobie wtedy przydomek idealnego glikokortykosteroidu wziewnego. Czy jest tak w istocie? Depozycja płucna leku przekracza 52%. Co ciekawe depozycja ta jest bardzo zbliżona zarówno u zdrowych ochotników jak i u pacjentów chorych na astmę oskrzelową. Z ponad 30% leku, który pozostaje w jamie ustnej po inhalacji, biodostępność aktywnego metabolitu (des-CIC) wynosi poniżej 1%. Metabolizm płucny cyklozonidu może przypominać nieco BDP, który podobnie jest w płucach metabolizowany do aktywnego BMP. W cyklozonidzie hydrolizie przez esteryazy karboksylowe i cholinowe ulega wiązanie estrowe przy C21, powstaje w ten sposób aktywny metabolit des-cyklozonid. W przypadku beklometazonu, BMP jest metabolizowany dalej do innego aktywnego metabolitu beklometazonu. Ostateczny metabolit cyklozonidu des-cyklozonid ma ponad stukrotnie większe powinowactwo do receptora dla glikokortykosteroidów w porównaniu z cyklozonidem. Jak wspomniano powy-

żej więcej niż 99% cyklozonidu i jego aktywnego metabolitu obecnych w krążeniu jest związanych z białkami. Tak więc dostępność aktywnego leku w krążeniu systemowym jest bardzo mała i wynosi poniżej 1% podanej dawki.

Ekspozycja na 1280 mcg/d cyklozonidu nie miała wpływu na wytwarzanie kortyzolu (8).

Skuteczność cyklozonidu w leczeniu astmy zarówno u dzieci jak i u dorosłych jest dobrze udokumentowana, także metaanalizą obejmującą 20 badań klinicznych (9). Podobnie metaanaliza zawierająca 21 badań klinicznych porównujących cyklozonid z innymi wGKS w leczeniu astmy przewlekłej u dzieci i dorosłych wykazała jego skuteczność i znacząco zmniejszoną liczbę miejscowych działań niepożądanych (szczególnie kandydozy) w porównaniu z innymi wGKS (10). Z punktu widzenia wskazań do przewlekłego leczenia wGKS, ciekawa może być analiza bezpieczeństwa długookresowego stosowania cyklozonidu. Dwa roczne badania związane ze stosowaniem cyklozonidu odpowiednio w dawkach 640 mcg/d i 1080 mcg/d wykazały brak wpływu przewlekłego stosowania tych dawek na stężenie kortyzolu w surowicy krwi. Zmiana głosu występowała u 2 % pacjentów a kandydoza u 1% chorych (11). Roczne badanie wykonane z dawkami cyklozonidu 40 i 80 mcg/d wykazały brak wpływu cyklozonidu na wzrastanie u dzieci 5 i 8,5 letnich (12). Oczywiście celowe jest przeprowadzenie dalszych długookresowych badań wpływu leczenia cyklozonidem na wzrost dzieci w okresie co najmniej 3-5 letniego leczenia astmy, lub ocena danych postmarketingowych.

Często pacjenci zadają nie tylko pytanie *jak długo będą przyjmować ten lek?*, ale także *kiedy mi on pomoże?*.

W przypadku cyklozonidu – nadreaktywność oskrzeli zmniejsza się istotnie już w ciągu 2,5 godziny od podania leku, a w wytwarzanie tlenu azotu maleje już po 3 dniach od rozpoczęcia stosowania 320 i 640 mcg /d leku. Podobnie zmniejszyły się stężenia chemokin i cytokin prozapalnych w indukowanej płwocinie (13).

Leczenie pacjentów chorujących na astmę ciężką stanowi wyzwanie dla każdego specjalisty. Dlatego też interesującym wydaje się badanie wskazujące na fakt, że cyklozonid w dawce 1280 mcg/d pozwolił na zmniejszenie dawki doustnych glikokortykosteroidów u pacjentów chorujących na astmę ciężką aż o 63% (14).

Jeśli myślimy o wieloletnim podawaniu wGKS w leczeniu astmy oskrzelowej – warto zastanowić się przez chwilę, który z dostępnych leków wybrać. ■

Adres autora:
ul. Pomorska 251,
bud C5 pok. 46
92-213 Łódź,
Tel. 042 675 73 09
e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

Pracę otrzymano
10.10.2008

Zaakceptowano
do druku 20.10.2008

Piśmiennictwo:

1. Haahela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med.* 1991 Aug 8;325(6):388-92.
2. Haahela T, Järvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med.* 1994 Sep 15;331(11):700-5.
3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 May;121(5):1167-74.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006 May 11;354(19):1985-97.
5. Kurashima K, Kanauchi T, Hoshi T, et al. Effect of early versus late intervention with inhaled corticosteroids on airway wall thickness in patients with asthma. *Respirology.* 2008 Aug 18 (In press).
6. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med.* 2008 Jul;102(7):1065-72.
7. Irwin R.S. i Richardson ND. Side Effects With Inhaled Corticosteroids The Physician's Perception *Chest* 2006;130:41-53.
8. Szeller, S., Rohatagi S., Williams J.L., et al. Ciclesonide, a Novel Inhaled Steroid, Does Not Affect Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Patients With Moderate-to-Severe Persistent Asthma *Chest* 2005 128: 1104-1114
9. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006217.
10. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007031.
11. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy.* 2005 Mar;60(3):330-7.
12. Skoner, D.P., Maspero J., Banerji D., et al. Assessment of the Long-term Safety of Inhaled Ciclesonide on Growth in Children With Asthma. *Pediatrics* 2008;121:e1-e14
13. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, et al. Rapid anti-inflammatory effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomised, placebo-controlled study *Chest.* 2008 Apr 10 (in press)
14. Bateman E, Karpel J, Casale T, et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest.* 2006 May;129(5):1176-87.