

Alvesco – steroid wziewny bliżej chorych!

Lek. med.
Marek Kokot

Nycomed
kierownik ds. badań naukowych

T E R A P I A – A R T Y K U Ł S P O N S O R O W A N Y

Alvesco – inhalative steroid

S U M M A R Y

The publication is a review of pharmacological features of novel inhalative steroid - ciclesonide. Ciclesonide has a strong anti-inflammatory activity. It is delivered as a pro-drug, very effectively activated in the lungs with prolonged activity (retention time) in them. Thanks to almost total protein binding and rapid metabolism in liver and externally of liver, its' concentration in tissues can be neglected. Therefore in clinical studies reveals minimal level of topical and systemic side effects and can be used once daily what improves patients' treatment acceptance and long-term effectiveness.

Praca jest podsumowaniem wiedzy na temat własności farmakologicznych nowego steroidu – cyklezonidu. Cyklezonid jest nowym, silnym steroidem przeciwzapalnym, podawanym wziewnie w formie nieaktywnego pro-leku. Charakteryzuje się wydajną aktywacją i przedłużonym czasem działania (czasem retencji) w płucach. Dzięki silnemu wiązaniu z białkami osocza i intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu i pozawatrowemu, osiąga praktycznie pomijane stężenia w tkankach obwodowych. Dlatego w badaniach klinicznych wykazuje minimalny poziom działań niepożądanych i może być stosowany raz dziennie, co sprzyja zwiększeniu akceptacji leczenia przez chorych i poprawą skuteczności terapii w dłuższej perspektywie czasowej.

Kokot M.: Alvesco – steroid wziewny bliżej chorych!. *Alergia*, 2007, 1: 23-25

W praktyce klinicznej leki steroidowe używane są głównie w celu hamowania procesów zapalnych. Tak też dzieje się w terapii astmy oskrzelowej, gdzie przewlekłe, wziewne podawanie steroidów jest podstawowym i niezbędnym sposobem postępowania (1). Należy przy tym pamiętać, że steroidy regulują wiele procesów fizjologicznych w licznych narządach i tkankach, i to na wielu poziomach od proliferacji i różnicowania niektórych komórek, aż po regulację ich aktywności metabolicznej i programowaną śmierć (2). Steroidy wziewne są nie tylko najskuteczniejszym lekiem stosowanym w astmie, ale łatwo się przekonać, że są jedną z najskuteczniejszych znanych terapii farmakologicznych. Na przykład dla steroidów wziewnych w odniesieniu do zaostrzeń astmy NNT (number needed to treat – minimalna liczba osób poddanych interwencji, wymagana dla uzyskanie jednostkowego, dodatkowego pożądanego efektu) wynosi 3 (3), podczas gdy siła interwencji statyn (NNT)), we wtórnej prewencji ostrych incydentów wieńcowych - około 50! (4)

Steroidy wziewne są jedyną grupą leków stosowanych w astmie (i nieliczną grupą farmaceutyków w ogóle), w przypadku, których udowodniono, że zmniejszają śmiertelność z jej powodu, zmniejszają różnie mierzoną chorobowość oraz poprawiają

jakość życia chorych i ich rodzin .

Jednocześnie leki te obniżają koszty leczenia astmy zarówno bezpośrednio jak i całkowite!

Problem w tym, że te wszystkie dobroczynne dla chorego efekty występują wówczas, gdy chory regularnie bierze lek, w odpowiedniej dawce i potrafi przy pomocy lekarza elastycznie dostosować dawkę leku do stopnia kontroli choroby (GINA 2006)!

Co wiemy o steroidoterapii z perspektywy pacjenta?

Wiemy coraz więcej! Wiemy, że przerwanie leczenia steroidami prowadzi do utraty kontroli astmy, wiemy, że leki te u większości chorych są skuteczne w dawkach niskich do średnich . Tylko niektórzy chorzy wymagają wysokich dawek leków. Potrafimy wyobrazić sobie idealny sposób leczenia steroidem wziewnym (patrz wyżej) i czym powinniśmy się kierować w monitorowaniu skuteczności tego leczenia. Wiemy, że supresja kory nadnerczy i zaburzenia metabolizmu kostnego mogą pojawić się w dawkach wyższych od średnich , wiemy również, że miejscowe działania niepożądane nie powinny być powodem przerywania leczenia (1).

Kiedy jednak badamy sposób stosowania przez chorych steroidów wziewnych, albo, gdy dane z rynku o konsumpcji tych leków próbujemy konfrontować z liczbą potencjalnych chorych i ich teoretycznym zapotrzebowaniem na lek, jeśli by stosowali „idealny” sposób leczenia, wtedy okazuje się jak dalece rozbieżne są nasze wyobrażenia o tym, co Anglosasi zwykli nazywać patient's compliance, a praktyką codzienną

To jak chory stosuje się do zaleceń zależy od wielu czynników. Najważniejszym jest jednak akceptacja przez chorego reżimu terapeutycznego. (patient's acceptance). Najlepszy nawet lek nie będzie działał, jeśli pacjent go nie zaakceptuje i nie będzie stosował!

Istotnymi czynnikami wpływającymi na stopień akceptacji leczenia steroidami wziewnymi są: przekonanie o ich skuteczności i niezbędności, łatwość stosowania i dawkowania oraz łatwość dokonywania płynnych zmian dawkowania w odpowiedzi na aktualny stopień kontroli astmy, ryzyko uciążliwych dla chorego działań niepożądanych, a także dostępność leku.

Nadmierna obawa przed systemowymi działaniami niepożądanymi, związana ze steroidami, zwana kortykofobią, na pewno odgrywa istotną rolę, chociaż w ciągu długoletnich doświadczeń z tymi lekami, uległa znacznemu stopniowi. Z drugiej strony w ostatnich latach pojawiły się prace, które wskazują, że do leczenia tymi lekami należy podchodzić z należyтым rozsądkiem. Na przykład u dzieci z lekką astmą stosowanie przewlekłe nawet średnich dawek ICS prowadzi do zahamowania szybkości wzrostania, prawdopodobnie bez znaczenia w perspektywie kilku lat, ale z niewiadomymi skutkami w perspektywie kilkunastu, czy kilkudziesięciu lat (12).

Podkreślić należy, że supresja kory nadnerczy nie wywołuje dolegliwości, w przeciwieństwie do grzybiczego zapalenia gardła! Tak więc z punktu widzenia chorych, w kontekście akceptacji leczenia, miejscowa tolerancja może odgrywać, co najmniej równorzędną, jeśli nie ważniejszą rolę, niż obawa przed ewentualnym niekorzystnym wpływem leku na nadnercza (13).

Jeśli ktoś boi się supresji kory nadnerczy to raczej lekarz niż pacjent. Niemniej, jeśli można jej uniknąć – to tym lepiej!

O akceptacji leczenia decyduje mozaika zależności lek - pacjent - inhalator!

Wszystko rozgrywa się we wzajemnych relacjach chorego pacjenta, optymalnej farmakokinetyki cząsteczki leku i najodpowiedniejszego inhalatora. Oddziaływania są

wielokierunkowe i mogą dotyczyć wszelkich możliwych powiązań tego swoistego trójkąta współzależności i to zarówno w sensie pozytywnym, jak i negatywnym.

Jak w ten trójkąt subtelnych powiązań wpisuje się Alvesco (cyklezonid), steroid wziewny najnowszej generacji?

Alvesco (cyklezonid) jest steroidem wziewnym wskazanym w leczeniu astmy oskrzelowej u osób dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia (14). W inhalatorze ciśnieniowym znajduje się on w formie pro-leku (ciclesonid), związku o budowie steroidowej, ale pozbawionego aktywności biologicznej (brak powinowactwa do receptora GR). Jest on rozpuszczony w nośniku bezfreonowym - hydrofluoroalkanie (HFA). Ponieważ tworzy roztwór, chory przed wykonaniem inhalacji nie musi wstrząsać inhalatorem w celu równomiernego rozprowadzenia leku, tak jak ma to miejsce w przypadku wielu innych inhalatorów ciśnieniowych. W przypadku inhalatora z lekiem w postaci zawiesiny (wszystkie MDI CFC oraz FP HFA), jest to o tyle ważne, że zaniechanie tej czynności może prowadzić do wyzwolenia aerozolu nie zawierającego substancji czynnej, a jedynie gaz nośnikowy!

Roztwór leku opuszcza inhalator mając mniejszą energię kinetyczną, i którego temperatura jest wyższa, niż w przypadku tradycyjnych inhalatorów pod ciśnieniem. Eliminuje to niebezpieczeństwo wywołania odruchu gardłowo-oskrzelowego, znanego po nazwą „efektu zimnego freonu”. Mniejsza prędkość cząstek aerozolu powoduje również, że inhalator w znacznie większym stopniu „toleruje” opóźnienie pomiędzy wyzwoleniem leku, a początkiem wdechu (11). Dlatego wykazano, że „spejser” wpływa istotnie na poprawę depozycji leku w płucach i między innymi z tej przyczyny nie jest zalecany (15). Z drugiej strony stan układu oddechowego nie limituje możliwości optymalnego stosowania leku. Niska średnia masa cząstek aerozolu sprawia, że zmiana momentu pędu w chwili ich zetknięcia z tylną ścianą gardła jest mniejsza, a więc i uraz tkankowy znacznie mniejszy. Mniejsza średnia masa aerodynamiczna cząstek aerozolu powoduje, że poprawia się indeks penetracji aerozolu przez naturalny filtr gardła, osiągając nawet 65%, a więc wartości nieosiągalne za pomocą jakiegokolwiek inhalatora innego typu! Oznacza to, że jedynie 35% wyzwolonego leku (delivered dose) osadza się w gardle i jamie ustnej. Przypomnijmy – 35% nieaktywnego biologicznie leku! (16).

Cyklezonid podawany za pomocą najbardziej technicznie zaawansowanego inhalatora, daje odsetek miejscowych działań niepożądanych na poziomie placebo! Doskonała miejscowa tolerancja leku jest nie tylko pochodną braku czynnego biologicznie steroidu w gardle i jamie ustnej, ale również wynikiem fizycznych właściwości aerozolu, szczególnie przyjaznego w stosowaniu! (17).

Lek po przełknięciu i dostaniu się z przewodu pokarmowego do krążenia wrotnego i wątroby jest całkowicie metabolizowany do nieaktywnych związków, wykazując bliską zeru biodostępność po podaniu doustnym (12). W ten sposób zmniejsza się całkowita biodostępność leku podanego wziewnie! Dla przypomnienia beklometazon, wraz ze wszystkimi metabolitami wchłania się z przewodu pokarmowego w 41%, a budezonid w 11% (18).

Z całej puli leku, który opuścił inhalator, jak o tym wspomiano wcześniej, 65% przedostaje się do płuc. Dziesięć procent po przedostaniu się do płuc jest usuwane z wydechem, a reszta, czyli ok. 55% deponuje w układzie oddechowym. A więc w płucach po pojedynczej inhalacji mamy, co najmniej dwukrotnie więcej leku, niż w przypadku

najdoskonalszych inhalatorów proszkowych. Ponieważ jest to bardzo lipofilny steroid (miara polarności), szybko i równomiernie rozkłada się w płucach, a ta jego część, która trafia do dróg oddechowych ulega bardzo szybkiej enzymatycznej aktywacji do des-cyklezonidu, pochodnej o silnych właściwościach przeciwzapalnych (19). Dlatego cyklezonid hamuje nadreaktywność oskrzeli w badaniach eksperymentalnych już po upływie 2.5 godzin od chwili podania! (20)

Ponieważ cyklezonid jest podstawiony grupą hydroksylową przy węglu 21, może podobnie jak budezonid tworzyć w sposób odwracalny estry kwasu oleinowego (21). Stanowią one depot w tkance płucnej i w takiej formie lek nie podlega wchłanianiu do krążenia systemowego. Może być natomiast łatwo, również na drodze enzymatycznej, ponownie uruchamiany do puli aktywnego leku. W ten sposób wydłuża się wydatnie czas jego retencji w płucach.

Dlatego Alvesco® wystarczy podawać raz dziennie! (22) (23)

Po przedostaniu się des-cyklezonidu z płuc do krążenia systemowego niemal w całości silnie wiąże się z białkami osocza (24). Pozostała frakcja wolna (ok. 1% aktywnego steroidu), podlega dystrybucji do tkanek obwodowych .

Silne wiązanie z białkami (unikalna cecha tego leku – inne steroidy mają frakcję nie związaną z białkami przynajmniej 10-krotnie większą), zabezpiecza tkanki obwodowe przed jego ewentualnym negatywnym, metabolicznym działaniem.

W badaniach biptatów tkanki tłuszczowej (gdzie preferencyjnie powinien odkładać się tak lipofilny, jak cyklezonid związek), u chorych inhalujących lek w dawkach wielokrotnie wyższych niż przeciętnie stosowane, odnaleziono jedynie śladowe jego ilości .

Drugim ważnym mechanizmem, wykluczającym poważniejszy wpływ leku na nadnercza i kości, jest jego gwałtowny metabolizm wątrobowy i poza - wątrobowy do substancji nieaktywnych i następnie równie szybkie wydalanie z ustroju (14).

Dzięki obu mechanizmom, cyklezonid podawany w dawkach terapeutycznych i powyżej, nie wykazuje istotnego wpływu na funkcję nadnerczy i metabolizm kości.

W stanie stacjonarnym, podczas regularnego podawania Alvesco®, aktywną formę leku, w wysokich, długotrwanie utrzymujących się stężeniach, spotykamy jedynie w ścianie oskrzeli.

W jamie ustnej i gardle oraz w tkankach obwodowych lek występuje w ilościach śladowych. Dlatego Alvesco® działa wybiórczo narządowo!

Dlaczego pacjent zaakceptuje leczenie Alvesco®?

Pacjent chce mieć lek skutecznie likwidujący objawy choroby, bezpieczny, bez nieprzyjemnych objawów miejscowych, łatwy w prawidłowym użyciu, którego stosowanie i dostępność będzie w jak najmniejszym stopniu interferowała z codziennym życiem chorego. Lek, który leczy i nie ogranicza chorego w jego codziennym życiu.

Alvesco® to bardzo silny, a zatem skuteczny, działający tylko w płucach, steroid (29, 30). W dawkach terapeutycznych praktycznie nie wywołuje systemowych i miejscowych objawów niepożądanych (31, 32). Inhalacja leku nie wiąże się z nieprzyjemnymi doznaniem. Dla większości pacjentów wystarczy jeden wdech raz dziennie, bez konieczności specjalnego przygotowywania urządzenia do inhalacji (14). Stosowanie leku nie wymaga specjalnego treningu ani wysiłku. Wystarczy po prostu zdjąć osłonę ustnika, zrobić wydech, a następnie wolny wydech, naciskając jednocześnie zawór i uwalniając

lek. Nie trzeba pamiętać o wstrząśnięciu przed użyciem, nie trzeba płukać jamy ustnej i gardła, nie potrzebny jest „spejser”. Stan układu oddechowego nie jest barierą dla prawidłowej inhalacji, jak w przypadku wielu inhalatorów proszkowych, w znacznym stopniu zależnych od możliwości wdechowych chorego. W razie pogorszenia samopoczucia można elastycznie zwiększyć ilość dawek, z tego samego inhalatora. Pozytywne efekty leczenia chory powinien zaobserwować wcześniej niż w przypadku innych steroidów wziewnych, a nawet tego samego dnia! Raz kupiony lek wystarcza przy standardowym dawkowaniu na 4 miesiące, a jego koszt dla pacjenta w tej dawce to tylko opłata ryczałtowa. Jeden wdech, jedna dawka, raz dziennie! Czy można wymagać więcej?

Alvesco® jest przemyślanym połączeniem korzystnej farmakologii cząsteczki leku z wykorzystaniem właściwości najnowocześniejszego inhalatora i przy pełnym uwzględnieniu potrzeb pacjenta. Tworzy optymalne rozwiązanie, akceptowalne dla każdego chorego z astmą (33).

Piśmiennictwo

1 Global Initiative for Asthma Prevention and Treatment. GINA 2006: www.ginastma.com 2 Inhaled Steroids in Asthma, Claude Lenfant. Lung Biology in Health and Disease; vol: 163. Marcell Dekker, Inc, New York, 2002. 3 Powell H, Gibson P. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence based approach. Medical Journal of Australia 2003; 178(5): 223. 4 Ong HT (2006) Evidence-based prescribing of statins: A developing world perspective. PLoS Med3(3): e50. 5 Busse WW, Lenfant C, Lemanske RF. Asthma guidelines: a changing paradigm to improve asthma care. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:703-705. 6 Huse DM, Russel MW et al. Anti-inflammatory Therapy Reduces Total Costs of Asthma Care Compared with Bronchodilation: The Asthma Outcomes Registry. Am J Manag Care, 2000;6:1045-1050 7 Holt S, Suder A, Weatherall M et al. British Med. Journal, 2001;323:1-8 8 White M, Crisalida T, Kaliner M. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with moderate-to-severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):437-444. 9 Baena-Cagnani C, Blaiss M, Canonica W, Dahl R, Kaliner M, Valovirta E. Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: patient education and patient-physician communications—UK findings. Thorax. 2005;60(suppl II):ii57-10 IMS 2006. 11 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170: 836-44. Epub 2004 Jul 15. 12 Allen DB. Inhaled Corticosteroid Therapy for Asthma in Preschool Children: Growth Issues. Pediatrics. 2002; 109: 373-380. 13 Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, van der Meijden MJ, Schraa G, Postma DS, van der Molen T. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: A cross-sectional analysis. Respir Med. 2006 Jan 24; [Epub ahead of print] 14 SPC Alvesco 160. Altana Pharma AG. <http://emc.medicines.org.uk> 15 Drollmann A, Nave R, Steinijans VW, Baumgärtner E, Bethke TD. Equivalent pharmacokinetics of the active metabolite of ciclesonide with and without use of the AeroChamber Plus™ spacer for inhalation. Clin Pharmacokinet. Estimated publication Q3 2006. 16 Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. Respir Med 2006;100(3):375-384. 17 Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy 2006;61:518-526. 18 Derendorf H, Hochhaus G, Mollmann H, et al. Systemic disposition and effects of inhaled corticosteroids. In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R, eds. Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways. New York:Marcel Dekker, Inc; 2002: 3-33 19 Nave R, Gunawardena KA, Zech K, Bethke TD. Pharmacokinetic disposition of inhaled ciclesonide and its metabolite desisobutryl-ciclesonide in healthy subjects and patients with asthma are similar. Int J Clin Pharmacol Ther. 2006;44(1):1-7. 20 Erin EM et al. ERS 2005, Kopenhaga p.7523 21 Nave R, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:A1510 22 Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstätter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. Respir Med. 2006; 100(5):785-794 23 von Berg A, Minic P, Sreckovic M, Bollrath C, Hellbardt S, Engelstätter R. Efficacy and safety of once-daily ciclesonide 160 µg as compared with once-daily budesonide 400 µg in pediatric asthma patients. Thorax. 2005;60(suppl II):ii43 24 Rohatagi S, Luo Y, Shen L, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid. Am J Ther. 2005;12(3):201-209. 25 Derendorf H et al. J Allergy Clin Immunol. 101: S440-6, 1998 26 Boss H et al. ERS, 2006, p3864 27 White M, Crisalida T, Kaliner M. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with moderate-to-severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):437-444. 28 Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):940-945. 29 Langdon CG, Adler M, Mehra S, Alexander M, Drollmann A. Once-daily ciclesonide 80 or 320 µg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. Respir Med. 2005;99:1275-1285. 30 Silvestri M, Serpero L, Petecchia L, Sabatini F, Cerasoli F Jr, Rossi GA. Cytokine-activated bronchial epithelial cell pro-inflammatory functions are effectively downregulated in vitro by ciclesonide. Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19(3):210-217 31 Lee DKC, TC Fardon, CE Bates, K Haggart, LC McFarlane, and BJ Lipworth. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. Chest. 2005;127:851-860. 32 Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstätter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. Pulm Pharmacol Ther. 2005;18:328-336 33 Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. Immunol Allergy Clin N Am. 2005;25:469-488.

Zamknij

Drukuj