

Astma ciężka skutecznie i bezpiecznie leczona dużymi dawkami cyklezonidu

Prof. dr hab. n. med.
Paweł Górski

Kierownik
Kliniki Pneumonologii
i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

T E R A P I A

Severe asthma effectively and safely treated with high doses of ciclesonide

S U M M A R Y

The case of uncontrolled severe asthma suffering also from diabetes and ischaemic heart disease was described. The use of ciclesonide in conventional doses occurred ineffective, but an increase of the dose to 1600-2400 micrograms/d not only was clinically effective, but did not change significantly levels of cortisol or ACTH in blood.

Opisano przypadek niekontrolowanej astmy ciężkiej. Chora na cukrzycę i chorobę wieńcową, nie mogła przyjmować systemowych kortykosteroidów z powodu tych chorób. Podanie cyklezonidu w dawce 1180 mikrogramów/ d okazało się mało skuteczne, lecz w ciągu rocznej terapii tym lekiem w dawkach 1600-2400 mikrogramów nie tylko stwierdzono radykalną poprawę kliniczną i czynnościową, ale nie zaobserwowano istotnych zmian poziomów kortyzolu i ACTH we krwi.

Górski P.: Astma ciężka skutecznie i bezpiecznie leczona dużymi dawkami cyklezonidu, 2010, 1: 6-7

Opis przypadku

Chora lat 59, kucharka na rencie inwalidzkiej od 16 lat z powodu ogólnego stanu zdrowia, otyła (BMI=40kg/m²). Choruje na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, przed 4 laty hospitalizowana z powodu zawału serca. Cierpi też na kamice układu moczowego. Dwukrotnie przebyła obrzęk płuc. Przed 18 laty rozpoznano zawodową astmę oskrzelową i alergiczny nieżył nosa. Przebieg astmy od początku uznawano za ciężki. Ponadto choruje na atopowe zapalenie skóry. Leczona z powodu powyższych chorób towarzyszących początkowo metforminą, glimepiridem, od dwóch lat insuliną, ramipilem, chlortalidonem, spironolaktonem, zaś z powodu astmy i alergii flutykazonem w dawce 1000 mikrogramów na dobę, salmeterolem, feksofenadyną.

Po trzech latach takiej terapii wystąpiły obrzęki w obrębie skóry i jeden raz obrzęk głośni. Pojawiły się też napady suchego kaszlu bez związku z wysiłkiem fizycznym, porą dnia, ekspozycją na alergeny mąki. Napady wyzwaliał także obfity posiłek i wypicie mocnej kawy. Uznano, że przyczynami tych objawów są terapia inhibitorem konwertazy angiotensynowej oraz refluks żołądkowo- przełykowy. Dokonano zamiany ramiprilu na telmisartan i wdrożono postępowanie antyrefluksowe. W ciągu następnych trzech lat

obrzęki nie wystąpiły, jednakże chora miewała pokrzywkę i sporadycznie napady suchego kaszlu.

Następna modyfikacja leczenia polegała na zamianie rozłącznego stosowania flutykazonu i salmeterolu na stosowanie w jednym inhalatorze, ale wobec nieskuteczności w zakresie poprawy kontroli astmy postępowanie modyfikowano kolejno poprzez zastąpienie flutykazonu i salmeterolu budezonidem i formoterolem, bez wpływu na przebieg astmy, ale z wyraźnym nasileniem się zaburzeń rytmu serca, oraz przez zastosowanie cyklezonidu w dawce 640-1180 µg/d przy zachowaniu stosowania salmeterolu.

Wobec rozchwiania cukrzycy i napadów astmy sercowej po każdej próbie leczenia doustnymi kortykosteroidami, nawet w dawkach stosunkowo niewielkich, bo nie przekraczających 4 mg metylprednizolonu na dobę, zdecydowano się na podwyższenie dawki cyklezonidu początkowo do 1600, a następnie do 2400 mikrogramów na dobę. Podczas terapii kontrolowano stężenie kortyzolu i ACTH we krwi dokonując pomiarów zawsze w standardowych warunkach o godzinie 8.00. W ciągu następnego roku chorej podawano zmiennie 1600 do 2400 mikrogramów cyklezonidu w zależności od stopnia nasilenia objawów klinicznych.

Już w pierwszym tygodniu terapii zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną. Ustąpiły uprzednio conocne napady duszności, zażywała salbutamol tylko jeden raz dziennie, a wartość wskaźnika FEV1 nieco podwyższyła się. Po trzech tygodniach stan chorej pozwolił na ocenę choroby jako prawie kontrolowanej. Salbutamol zażywała raz w tygodniu, w ciągu tego czasu ani razu nie wystąpił napad nocnej duszności. Także po rocznej już obserwacji stwierdza się radykalną poprawę w stosunku do okresu przed wprowadzeniem cyklezonidu w dużych, niekonwencjonalnych dawkach. (tab. 2)

Poziomy kortyzolu i ACTH wahały się nieco, lecz w ciągu 56 dni obserwacji nigdy nie osiągnęły dolnego poziomu normy (tab.1). Tymczasem w siódmym dniu uprzedniej terapii metylprednizolonem w dawce 4mg/d stwierdzono wyraźny spadek stężenia obu hormonów do wartości ACTH 8ng/l i kortyzol 16,3 nmol/dl.

TABELA 1 Stężenia kortyzolu i ACTH we krwi u chorej na ciężką astmę poddanej terapii cyklezonidem

Dawka cyklezonidu	28 dzień terapii		56 dzień terapii	
	Kortyzol	ACTH	Kortyzol	ACTH
1600 µg/dobę	35,6	36,4		
2400 µg/dobę	25,7	27,3	23,5	13,3

Kortyzol w nanomolach/decylitr, ACTH w nanogramach/litr. Normy: kortyzol 25=50, ACTH = 10-60

Omówienie

Ciężka i niekontrolowana astma wystąpiła u otyłej kobiety chorej na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, po przebytych epizodach ostrych zespołów wieńcowych. Ponadto refluks żołądkowo-przełykowy i nietolerancja inhibitorów konwertazy angiotensynowej

mogły przyczynić się do klinicznego pogorszenia schorzenia podstawowego. Jednakże zmiana postępowania w zakresie chorób towarzyszących nie miała istotnego wpływu na przebieg astmy. W takiej sytuacji należało w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie małych dawek systemowych kortykosteroidów. Wybrano metylprednizolon ze względu na konieczność minimalnego wpływu leku na gospodarkę wodno-elektrolitową u osoby chorej na nadciśnienie tętnicze i po obrzękach płuc. Niestety postępowanie to, aczkolwiek efektywne w stosunku do astmy, okazało się obarczone wybitnie niekorzystnym wpływem na cukrzycę.

Rozważając wybór kortykosteroidu wziewnego wzięto pod uwagę przede wszystkim fakt, że cyklezonid jest najbliższy ze wszystkich leków tego typu pojęciu steroidu idealnego. Wszelkie analizy farmakologiczne i epidemiologiczne wskazują na najwyższe bezpieczeństwo stosowania cyklezonidu i jego potencjalnie najmniejszy wpływ na stan hormonalny ustroju, w tym na cukrzycę.

Warto zauważyć, że cyklezonid pozwala na redukcję dawki systemowych kortykosteroidów u chorych na astmę ciężką (2). Ponadto zastosowanie cyklezonidu w miejsce systemowego kortykosteroidu u dzieci przynosi szybką i pełną restaurację osi przysadkowo-nadnerczowej (3).

Światowe gremia eksperckie zalecają stosowanie cyklezonidu w dawce nieprzekraczającej 1280 mikrogramów na dobę (1). Lek ten jest jednak potencjalnie bezpieczny nawet w wyższych dawkach. Cerasoli w r 2006 przedstawił badanie wykonane metodą otwartą, w którym nie wykazano by dawka 1280 mikrogramów wywierała jakikolwiek szkodliwy wpływ na oś przysadkowo – nadnerczową.(4) Większość badań kontrolowanych dotyczy znacznie niższych dawek.

W piśmiennictwie ustalili się poglądy, że stosowanie wysokich dawek wziewnego kortykosteroidu nie wnosi wiele do efektywności, a zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Warto jednak zauważyć, że GINA 2009 dostrzega indywidualne zróżnicowanie odpowiedzi na te leki i stwierdza jednoznacznie, że część chorych wymaga stosowania wyższych niż zalecane dawek. Pogląd o ryzyku takiego postępowania kształtował się w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku na podstawie meta analiz terapii innymi niż cyklezonid kortykosteroidami. Ponadto nigdy nie wykonano tu prawdziwego badania dawka-odpowiedź a powyższe wnioskowanie jest jedynie estymacją wyników z różnych prac.

W opisanym przypadku radykalnej poprawie klinicznej towarzyszyło bezpieczeństwo, co jednoznacznie wykazały oznaczenia stężeń kortyzolu i ACTH.

Ponadto nie stwierdzono w ciągu długiego, bo rocznego okresu obserwacji, rozchwiania cukrzycy, nadciśnienia lub wydolności hemodynamicznej. Potwierdza to szeroki indeks terapeutyczny, a zatem margines bezpieczeństwa cyklezonidu.

Wprawdzie w niskich i umiarkowanych dawkach żaden z nowoczesnych kortykosteroidów wziewnych nie może być uważany za niebezpieczny, a skuteczność wszystkich jest podobna, lub co najwyżej dyskretnie, indywidualnie zróżnicowana, to jednak w przypadku konieczności podawania dawek wysokich cyklezonid wydaje się lekiem bezkonkurencyjnym.

Pozostaje do rozważenia, czy można dowolnie stosować takie dawki w praktyce ogólnej. Wyciągnięcie takiego wniosku autor uważa za niebezpieczne. Nawet w warunkach opieki specjalistycznej zalecałbym rozważenie niekonwencjonalnych postępowań wyłącznie u wybranych chorych i to poddanych kontroli hormonalnej.

TABELA 2 Efektywność terapii cyklezonidem w dawkach 1600 -2400

mikrogramów/d u chorej na astmę ciężką podczas 12 miesięcy leczenia każdym ze sposobów

Leczenie tradycyjne	Terapia cyklezonidem
Liczba zaostrzeń 10	Liczba zaostrzeń 1
Ciężkość zaostrzeń- 4 hospitalizacje, w tym 1 na oddziale terapii intensywnej	Nie była hospitalizowana
Zażywanie salbutamolu- 4-10 x / dobę	1-2 x w tygodniu
Liczba dni stosowania doustnych kortykosteroidów 60	Nie było potrzeby
FEV1 w stanie względnie stabilnym 71% normy	83% normy

Piśmiennictwo: 1. Global strategy for asthma management and prevention 2009- [WWW.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) 2. Bateman E I wsp. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. Chest 2006, 129, 1176 3. Heller MK I wsp. Reversal of adrenal suppression with ciclesonide. J Asthma 2010, 47, 337. 4. Cerasoli F Developing the ideal corticosteroid Chest 2006, 130, 54S

Pracę nadesłano. 2010.06.07
Zaakceptowano do druku 2010.06.08

Zamknij

Drukuj