

Budesonid w formulacji wziewnej w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego. Cz. II. POChP

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Zakładu Alergologii i
Pneumonologii Centrum
Medycznego Kształcenia
Podyplomowego Warszawa

T E R A P I A

Budesonide in chronic obstructive pulmonary diseases. Part II. COPD.

S U M M A R Y

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the fourth leading cause of death in most industrialized countries but is projected to be the third leading cause of death worldwide by 2020. According to GOLD, COPD is a common preventable and treatable disease, which is characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response of the respiratory system. Inhaled cigarette smoke and other noxious particles such as smoke from biomass fuels cause lung inflammation, a normal response that appears to be modified in patients who develop COPD. COPD is a group of heterogeneous disease states, which differently react to the used inhalation treatment. These differences are presumably caused by diversity in inflammation of the airways and lungs. It has been demonstrated that inhaled steroids produce a short lived increase of FEV₁, and reduce the intensity and number of exacerbations. It has also been proven that steroids reduce the intensity of symptoms, improve the quality of life, and increase tolerance to exertion. Steroids should be given in stiff combination with LABA agents. Combination of BUD/F vs BUD has been proven to be much more successful in controlling COPD. The number of adverse reaction is much lower in studies assessing BUD in stiff combination formulations and well as in monotherapy. The incidence of pneumonias complicating inhalation therapy in COPD patients is much lower in patients receiving BUD in comparison with fluticasone. More studies are needed especially directly comparing steroid molecules in COPD patients.

POChP wg najnowszych danych jest czwartą przyczyną zgonów chorych w krajach uprzemysłowionych i stanie się trzecią do roku 2020. Według definicji GOLD POChP to powszechnie występująca, przewlekła choroba poddająca się profilaktyce i leczeniu. Najczęstszą przyczyną tej choroby jest fakt palenia tytoniu. POChP to grupa heterogennych zespołów chorobowych. Zwraca uwagę odmiennosc, w poszczególnych fenotypach schorzenia, reakcji na stosowane leki wziewne. Ta odmiennosc jest związana z reakcjami zapalenia o różnym stopniu nasilenia w oskrzelach. Wykazano, że wGKS u chorych na POChP powodują krótkotrwały wzrost FEV₁ oraz znaczne zmniejszenie częstości zaostrzeń. Wykazano w licznych publikacjach, że wGKS powodują zmniejszenia ciężkości objawów, poprawę jakości życia, oraz

zmniejszają częstość zaostrzeń choroby jak również zwiększają tolerancję wysiłku u chorych. Podkreśla się, że wGKS powinny być podawane łącznie z LABA, najlepiej w formułacji łączonej. Skuteczność takiego leczenia (BUD/F) jest zdecydowanie lepsze od monoterapii samym budesonidem. Objawy niepożądane, w tym liczba zachorowań na zapalenia płuc jest mniejsza wśród chorych leczonych BUD, BUD/F w porównaniu z innymi steroidami. Brakuje badań porównujących bezpośrednio wszystkie molekuly steroidów pod kątem skuteczności leczenia jak i liczby objawów niepożądanych u chorych na POChP.

Pirożyński M.: Budesonid w formułacji wziewnej w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego. Cz. II. POChP. Alergia, 2015, 4: 12-14

POChP wg najnowszych danych jest czwartą przyczyną zgonów chorych w krajach uprzemysłowionych i stanie się trzecią do roku 2020 [1].

Według definicji GOLD, POChP to powszechnie występująca, przewlekła choroba poddająca się profilaktyce i leczeniu. Najczęstszą przyczyną tej choroby jest fakt palenia tytoniu. Proces ten może być czynny jak i bierny [1]. Inhalacja dymu tytoniowego inicjuje proces zapalny w drogach oddechowych, który następnie wywołuje kaskadę powiązanych ze sobą procesów uogólnionego zapalenia. Cechuje się utrwalonym, postępującym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Zaburzenia przepływu związane są z natężoną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów [1]. POChP to grupa heterogennych zespołów chorobowych. W niektórych przeważa zapalenie systemowe, objawiające się między innymi zaostrzeniami współistniejących schorzeń układu krążeniowo – sercowego [2].

Zwraca uwagę odmiennosc, w poszczególnych fenotypach schorzenia, reakcji na stosowane leki wziewne. Ta odmiennosc jest związana z reakcjami zapalenia o różnym stopniu nasilenia w oskrzelach.

Zmiany w zrozumieniu istoty POChP odzwierciedla zmiana definicji tej choroby [1]. Przyjęta w Polsce przez PTFP definicja niewiele różni się od tej powszechnie używanej [3].

Leczenie POChP obejmuje stosowanie przez chorych leków wziewnych o działaniu bronchodilatacyjnym (SABA, SAMA, LAMA, LABA), przeciwzapalnym (wGKS), jak również steroidów systemowych, metyloksantyn oraz inhibitorów fosfodiesterazy-4. Centralnym punktem każdej wdrożonej terapii jest zaprzestanie przez chorego palenia tytoniu [1]. Zatem każdy chory na POChP musi być informowany, że tylko zaprzestanie palenia biernego i czynnego tytoniu, wpływa bezpośrednio na poprawę czynności układu oddechowego. Programy kasacji nałogu palenia powinny być wdrażane u każdego. Ponadto chorzy powinni mieć włączoną rehabilitację układu oddechowego. Każdy chory musi podlegać corocznym szczepieniom p/grypowym oraz szczepieniom p/pneumokokowym (co pięć lat) [1].

Leczenie wziewnymi lekami o działaniu bronchodilatacyjnym jak i przeciwzapalnym to podstawa programów terapeutycznych POChP.

Większość prac klinicznych wykazuje efekt dobroczynny takiego leczenia, ale głównie odnośnie zmniejszenia ciężkości objawów, poprawy jakości życia, częstości zaostrzeń choroby oraz zwiększenia tolerancji wysiłku.

Wziewne steroidy u chorych na POChP

Stosowanie steroidów wziewnych w leczeniu chorych na POChP nie było tak powszechne jak w leczeniu astmy. Według międzynarodowych zaleceń wGKS można włączyć chorym na POChP gdy stwierdzamy u nich FEV1 < 50% wartości należnej, i co najmniej jedno zaostrzenie rocznie [4]. Wykazano, że wGKS u chorych na POChP powodują krótkotrwały wzrost FEV1 oraz znaczne zmniejszenie częstości zaostrzeń [5]. Pomimo tych wyników zalecenia GOLD podkreślają brak danych nt. przewlekłego stosowania wGKS u chorych na POChP, oraz powiązania stosowanej dawki z wynikami klinicznymi [1]. Zależność taką wykazano w przypadku stosowania wGKS u chorych na astmę. Należy podkreślić, że u chorych na POChP w przeciwieństwie do chorych na astmę najczęściej stosowano dawki umiarkowane i wysokie. Brak danych w przypadku wykorzystywania dawek niskich nie pozwala takiej analizie wykonać w tej grupie chorych [6]. W zaleceniach regularne stosowanie wGKS powiązано z zmniejszeniem nasilenia się objawów chorobowych POChP, poprawą jakości życia i parametrów czynnościowych oraz redukcją zaostrzeń [7]. Te korzystne efekty wykazano zwłaszcza u chorych, u których wartości należne FEV1 były poniżej 60% [8-12]. Obawa o wzrost zaostrzeń u chorych, u których wycofywano się z wGKS została udokumentowana w niektórych badaniach [13]. W innych badaniach nie wykazano by powolna redukcja dawek wGKS przyczyniła się do wzrostu zaostrzeń pomimo obserwowanego pogarszania się jakości życia chorych oraz wzrostu intensywności objawów chorobowych [14, 15]. Nie wykazano by długotrwałe leczenie wGKS miało istotny efekt na wskaźniki śmiertelności u chorych na POChP [1, 4]. Choć stosowane są bardzo często to należy podkreślić że nie wykazano by wGKS zmieniały tempo redukcji FEV1 u chorych na POChP [4, 16, 17]. Dotyczy to również chorych leczonych wziewnie budesonidem [16, 18].

Zatem czy przy tak przeciwstawnych wynikach chorzy skorzystają z dodania do stosowanych przez nich leków wGKS? Czy fakt redukcji śmiertelności u chorych na POChP o prawie 25% po dodaniu wGKS w monoterapii usprawiedliwia ich dodanie do schematów leczniczych [4, 19]? Nadal nie wiemy czy obserwowany efekt związany jest ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń, czy wpływem steroidów na ogólnoustrojowe zapalenie. Do wyjaśnienia tych mechanizmów konieczne są badania prospektywne [4]. Pewne dane pozwalają jednak stwierdzić, że w przypadku stosowania budesonidu w terapii inhalacyjnej zmniejsza się nasilenie ogólnoustrojowego zapalenia [20].

Oдноśnie wyboru dawek do uzyskania optymalnych efektów wGKS wciąż brakuje pewnych wyników [21].

Wykazano jednak, że dobową dawkę minimalną konieczną do stosowania by zmniejszyć objawy POChP w stopniu zauważalnym to 0,8 mg / dobę budesonidu. Natomiast w grupach leczonych dipropionianem beklometazonu dawka 0,8 mg była zdecydowanie mniej skuteczna od dawki $\geq 1,5$ mg/ dobę [21].

Objawy niepożądane

W licznych badaniach wykazano wzrost objawów niepożądanych u chorych leczonych wGKS, m.in. kandydozę jamy ustnej, miopatię mięśni krtani (wywołującą chrypę, zmatowienie głosu) [1].

W ostatnich latach duży niepokój wywołały prace wykazujące częstsze występowanie zapaleń płuc u chorych leczonych wGKS [8, 22-25]. Do tej pory nie powiązано zwiększonego ryzyka zapaleń płuc z konkretnie stosowaną molekułą - budesonidem, flutykazonem, czy beklometazonem [25, 26].

Kew i Seniukovich dokonali analizy badań klinicznych u chorych na POChP leczonych wziewnie flutykazonem (26 badań, liczba chorych 21 247) lub budesonidem (17 badań liczba chorych 10 150) [25]. Zwrócono uwagę, że większość badanych to mężczyźni w

wieku > 60 lat u których najczęściej wartość FEV1 wynosiła < 50%. Iloraz szans zachorowania na zapalenie płuc (odds ratio, OR) dla badań nad flutykazonem był wyższy (1,78) w porównaniu z wartością wyliczoną dla badań nad budesonidem (1,62). Należy podkreślić, że brak jest do chwili obecnej bezpośrednich badań porównujących wpływ obu wGKS na częstość występowania zapaleń płuc u chorych na POChP.

Yawn i wsp wykonali retrospektywną analizę kohorty świeżo rozpoznanych przypadków POChP. Spośród wprowadzonych do analizy 135 445 chorych rozpoznano 1020 epizodów zapaleń płuc u osób leczonych wGKS [27]. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc związane jest również ze stosowaniem bardzo wysokich dawek wGKS (> 1mg / dobę flutykazonu lub dawek równorzędnych innych steroidów wziewnych) [27].

DiSantostefano i wsp. dokonali analizy czynników zwiększających ryzyko zachorowania na zapalenie płuc u chorych na POChP leczonych wGKS [28]. Wykazano, że czynniki zwiększające zachorowanie na zapalenie płuc to chorzy o FEV1 < 46%, podwyższonym BMI, u których już kilkakrotnie rozpoznawano zapalenie płuc. Crim i wsp również podkreślali, że ryzyko zachorowania na zapalenie płuc u chorych na POChP leczonych wGKS wzrasta przy wyższych wartościach BMI, znacznej redukcji FEV1 (< 30% wartości należytnej), u osób starszych, z licznymi zaostrzeniami oraz u chorych ze znacznie obniżoną jakością życia [29]. W innych pracach wykazano większą szansę zachorowania na zapalenie płuc w przypadku stosowania flutykazonu w porównaniu z budesonidem [30]. Częstość hospitalizacji była podobna u chorych stosujących oba wGKS, jednak ryzyko zgonu było wyższe u chorych leczonych flutykazonem [30]. O stosunkowo bezpieczniejszym budesonidzie w porównaniu z flutykazonem już wcześniej donosili Sin i wsp [31].

Badania kliniczne z stałym połączeniem LABA/wGKS u chorych na POChP

W licznych badaniach klinicznych wykazano przydatność stosowania budesonidu u chorych na POChP. Korzyść ze stosowania budesonidu jak i innych wGKS to przede wszystkim zmniejszenie ryzyka i liczby zaostrzeń POChP.

Podkreśla się, że wGKS powinny być podawane łącznie z LABA, najlepiej w formułacji łączonej [1]

Porównanie skuteczności monoterapii wGKS i stałych połączeń LABA/GKS u chorych na POChP wykazało znamienne poprawę w obserwowanych zmiennych pierwotnych, poprawy jakości życia, zmniejszenie częstości oraz liczby zaostrzeń [32]. Kilka prac oceniała efekt stałego stosowania budesonidu z formoterolem (wGKS/LABA) w porównaniu z monoterapią budesonidem [11, 12, 33, 34]. Obserwacje trwały od 24 [33] do 52 tygodni [12]. We wszystkich wykazano znamiennej redukcję liczby i częstości zaostrzeń u chorych otrzymujących sztywne połączenie BUD/F w porównaniu z monoterapią BUD [11, 12, 33, 34]. Nie wykazano by sztywne połączenie BUD i F wpływało na częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń ani na śmiertelność w badanych okresach. Czy tę poprawę w zmniejszaniu liczby zaostrzeń można wytłumaczyć poprawę w badanych parametrach czynnościowych płuc? Jedynie w jednej pracy uzyskano ewidentny efekt poprawy wartości FEV1 w grupie chorych otrzymujących BUD/F w porównaniu z stosującymi BUD w monoterapii [34]. Jednocześnie we wszystkich pracach jakość życia oceniana przy pomocy SGRQ uległa znacznej poprawie, obserwowano również mniejsze zużycie SABA [11, 12, 33, 34], natomiast w trzech badaniach wykazano znaczną redukcję objawów chorobowych u chorych inhalujących się BUD/F w porównaniu z BUD [11, 12, 33].

Porównując tolerancję i bezpieczeństwo stosowanej terapii inhalacyjnej nie wykazano istotnych różnic (BUD/F vs BUD) [11, 12, 33].

Nadal potrzebne są badania kliniczne nad zastosowaniem wGKS w leczeniu chorych na POChP. Konieczne są badania nad częstością występowania objawów niepożądanych u chorych leczonych steroidami, Obecnie wydaje się, że wziewne leczenie BUD obarczone jest najmniejszym ryzykiem występowania jako powikłania zapalenia płuc. Jednakże konieczne są badania porównujące bezpośrednio flutykazon, budesonid, triamcinolon i beklometazon. Dopiero po przeanalizowaniu wyników takiego bezpośredniego porównania będziemy mogli wypowiedzieć, która z tych molekuł jest najbezpieczniejsza i najskuteczniejsza.

□

Skróty stosowane w pracy:, BMI – body mass index, wskaźnik masy ciała, BUD – budesonid, F – formoterol, FEV1 – 1 sekundowa natężona objętość wydechowa, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, LABA – długodziałające b2 mimetyki, LAMA – długodziałające cholinolityki, OR – odds ratio, iloraz szans, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PTFP – Polskie Towarzystwo Ftyzjopneumonologiczne, SABA – krótkodziałające b2 mimetyki, SAMA – krótkodziałające cholinolityki, SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire – Kwestionariusz Sw Jerzego, wGKS – wziewne glikortikosteroidy,

Pracę nadesłano 2015.12.10
Zaakceptowano do druku 2015.12.12

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)