

Budesonid w formulacji wziewnej w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego.Cz.I

Cz. I Uwagi wstępne. Astma

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum Alergologii,
Pneumonologii, Medycyny
Ratunkowej – Ośrodka
Symulacji CMKP w Warszawie

T E R A P I A

Inhaled budesonide in treatment of chronic respiratory diseases.

Part I: Introductory remarks. Asthma

S U M M A R Y

Inhaled steroids quickly established themselves as a key factor in therapy of obstructive diseases. Physicians, and patients appreciated their role. Inhaled cortisone, hydrocortisone, and prednisolone did not produce satisfactory clinical results. The first inhaled steroid molecule used in asthma therapy was beclomethasone dipropionate. Its beneficial role in asthma treatment was observed not only in adults but also children. Budesonide is an epimeric mixture of a non-halogenated steroid. It has been shown to be 2 – 3 times more potent than beclomethasone. In 1980 the time between inhalation of budesonide and improvement of clinical state was shown in asthmatic patients. The main anti-inflammatory action of inhaled steroids is driven by the FPF. FPF of each aerosolized steroid depends on the used inhaler, and the characteristics of the aerosol cloud. Depending on the formulation of the product different MMAD value is seen. The first pMDI driven by freons were characterized by high MMAD values of the aerosol cloud, producing a much more centralized deposition pattern. The next generations of pMDI's (HFA) generated aerosol clouds with much more lower MMAD values and more peripheral deposition patterns and improved clinical effects. A equally important parameter is the GSD value determining a crucial parameter of the aerosol – dispersion. If the aerosol cloud is composed of monodisperse particles (equal size, low GSD value) the deposition of the particles can be more easily predicted. Most inhaled budesonide products have the MMAD value of approximately 2,4 μm . The fixed combination products with budesonide are characterized by MMAD values between 2 and 3 μm . The performed analysis of selected reports on inhaled budesonide demonstrated that even the small nominal dose (0,2 mg) produced improvement in asthmatics. It was also demonstrated that budesonide should be given in mild asthma, because it has been shown to reduce the exacerbation rates in children as well as adults. The risk of side effects is low, but they should be monitored especially in long-term therapy, because it does minimally affect the velocity of growth in asthmatic children.

Steroidy wziewne szybko zdobyły uznanie w leczeniu obturacyjnych chorób układu oddechowego przez lekarzy, pacjentów, ale również z punktu widzenia szeroko pojętej ekonomiki zdrowia. Pierwsze doświadczenia nad wziewnym podawaniem kortyzonu, hydrokortyzonu oraz prednizolonu nie przyniosły dobrych efektów klinicznych. Jednym z pierwszych powszechnie stosowanych steroidów wziewnych w leczeniu astmy był dipropionian beklometazonu. Wykazano jego przydatność w leczeniu astmy u dzieci jak i dorosłych. Budesonid jest epimeryczną mieszaną steroidu, charakteryzującą się 2 – 3 krotnie silniejszym działaniem przeciwzapalnym od beklometazonu. W 1980 roku po raz pierwszy określono czas od podania budesonidu w formulacji wziewnej na poprawę chorych na przewlekłą astmę. FPF steroidów wziewnych stosowanych w leczeniu przewlekłych obturacyjnych chorób dróg oddechowych (POCHP, astma) wywierają główne działanie lecznicze. Frakcja ta zależna jest od stosowanego generatora aerozolu, oraz charakterystyki chmury aerozolu. W zależności do formulacji występują znaczne różnice w wartościach MMAD. Dla pMDI – CFC wartości te są znacznie wyższe co skutkuje bardziej centralną depozycją leku i zwiększona częstością objawów niepożądanych. Dla pMDI – HFA wartości MMAD są znacznie niższe co przyczynia się większej depozycji obwodowej i zwiększoną skutecznością kliniczną. Należy zawsze zwrócić uwagę na wartość GSD, wartość ta determinuje czy wytwarzana chmura aerozolu jest poli- czy monodispersyjna. Ma to duże znaczenie w skuteczności aerozoli leczniczych. Im aerozol bardziej monodispersyjny (niskie wartości GSD, jednorodna budowa chmury) tym bardziej uporządkowana i przewidywalna jego depozycja w drogach oddechowych. Wartość MMAD dla budesonidu (DPI – formulacja jednoskładnikowa) waha się wokół wartości 2,4 μm , natomiast w produktach wieloskładnikowych waha się między 2 a 3 μm . Jak wykazała analiza wybranych pozycji piśmiennictwa budesonid jest steroidem wziewnym, wywierającym u chorych na astmę działanie lecznicze już w małych dawkach (0,2 mg). Wykazano również, że lek ten powinien być stosowany w łagodnej astmie, bowiem zmniejsza ryzyko zaostrzeń zarówno u dzieci jak i dorosłych. Ryzyko wystąpienie objawów niepożądanych w terapii budesonidem jest niskie, aczkolwiek w terapii długofalowej należy zwrócić uwagę na wyhamowanie tempa wzrostu u dzieci. Jednak nawet ten objaw niepożądany występuje z niską częstotliwością i o małej intensywności.

Pirożyński M.: Budesonid w formulacji wziewnej w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego. Cz. I Uwagi wstępne. Astma. Alergia, 2015, 3: 17-22

Skróty stosowane w pracy (tabela 1).

Steroidy w formulacji produktów wziewnych

Steroidy wziewne szybko zdobyły uznanie w leczeniu obturacyjnych chorób układu oddechowego przez lekarzy, pacjentów, ale również z punktu widzenia szeroko pojętej ekonomiki zdrowia.

Pierwsze doświadczenia nad wziewnym podawaniem kortyzonu, hydrokortyzonu oraz prednizolonu nie przyniosły dobrych efektów klinicznych [1]. Dobowa dawka inhalacyjna 7,5 – 18 mg hydrokortyzonu i prednizolonu wykazywała pewne działanie przeciwastmatyczne u niewielu chorych, jednocześnie wykazując duży efekt ogólnoustrojowy [1]. Kolejnym silnie działającym steroidem, którego próbowano podać w formie inhalacji był deksametazon. Jednak nie wykazano przewagi formulacji inhalacyjnej w stosunku do doustnej. Obie formulacje wykazywały podobne działanie przeciwzapalne. Przyczyna gorszego działania miejscowego w drogach oddechowych związana była z stosunkowo niską lipofilnością deksametazon [2].

Jednym z pierwszych powszechnie stosowanych steroidów wziewnych w leczeniu astmy był dwupropionian beklometazonu [3]. Wykazano jego przydatność w leczeniu astmy. Wdrożenie leczenia steroidami wziewnymi przyczyniło się do kolosalnej poprawy w skuteczności leczenia astmy, u dzieci jak i u dorosłych i do redukcji stosowania steroidów systemowych [4].

Budesonid jest epimeryczną mieszkanką steroidu, wykazującą 2 – 3 krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne niż beklometazon [5]. Po podaniu inhalacyjnym wykazuje silne działanie miejscowe, przy jednoczesnym słabym działaniu ogólnym .

Ellul – Micallef i wsp w 1980 roku po raz pierwszy określili czas od podania budesonidu w formulacji wziewnej na poprawę stanu zdrowia chorych na przewlekłą astmę. Wyniki te porównali do zmian obserwowanych po doustnym podaniu prednizolonu [4]. Wykazano w tej pracy poprawę drożności oskrzeli zarówno po inhalacjach budesonidu jak również doustnym steroidzie. Nie wykazano żadnej zmiany w drożności oskrzeli podając chorym placebo lub budesonid doustnie. Szczyt działania rozszerzającego oskrzela wykazano po 6 – 7 godzinach od podania budesonidu w inhalacji (5 dawek nominalnych 0,2 mg w aerozolu dostarczonym z dozownika ciśnieniowego z komorą inhalacyjną) oraz po 9 godzinach po podaniu doustnie prednizolonu (dawka nominalna 40 mg w tabletkce). Pierwsze oznaki poprawy drożności oskrzeli wykazano już 2 godziny po podaniu steroidów. Poprawa ta utrzymywała się w przypadku budesonidu 12 godzin, a prednizolonu 27 godzin. Praca ta dała podstawy do dalszych rozważań na temat stosowania budesonidu w inhalacji u chorych na astmę.

Willey i wsp w 1982 porównali działanie kliniczne budesonidu podawanego w inhalacji (dozownik ciśnieniowy + komora inhalacyjna dawka nominalna 0,2 mg) dwukrotnie w ciągu doby z beklometazonem podawanym czterokrotnie w ciągu doby (dozownik ciśnieniowy + KI dawka nominalna 0,1 mg) [5]. Chorym na astmę podawano leki przez cztery tygodnie. Wykazano porównywalny efekt przeciwzapalny obu steroidów, wykazując jednocześnie lepszy compliance chorych, którzy inhalowali się jedynie dwukrotnie w ciągu doby.

TABELA 1 Skrót i definicje terminów stosowane w artykule

Termin	Skrót	Definicja
aerozol		układ dwufazowy - krople cieczy / zawiesiny zawieszane w powietrzu
aerozol monodispersyjny		aerozol składający się z cząstek lub kropeł o równej wielkości

aerozol polidispersyjny		aerozol o składający się cząstek lub kropeł o różnej wielkości
beklometazon	BDP	dipropionian beklometazonu
budesonid	BUD	
dawka (masa) emitowana	ED	masa leku emitowana z generatora w postaci aerozolu
dawka (masa) zdeponowana	DZ	dawka zdeponowana w drogach oddechowych, uwzględnia parametr FPF charakterystyki aerozolu
dawka drobnych cząstek	FPD	dawka leku w postaci cząstek lub kropeł o średnicy mniejszej od 5 μm (w μg)
dawka nominalna	ND	masa leku aerozolowego oznaczana na opakowaniu w jednej dawce
dawka respirabilna	DR	dawka leku w postaci cząstek lub kropeł o średnicy mniejszej od 10 μm (w μg)
dawka zainhalowana	DI	część dawki nominalnej, która spenetrowała układ oddechowy
depozycja		proces osadzania cząstek aerozolu na powierzchni np. dróg oddechowych
dozownik ciśnieniowy	pMDI	dawkujący inhalator ciśnieniowy wyzwalany ręcznie lub synchronicznie
dozownik suchego proszku	DPI	inhalator wytwarzający aerozol z leku w formie sproszkowanej
flutykazon	FP	propionian flutykazonu
freony	CFC	gaz nośnikowy stosowany w pierwszej generacji pMDI

hydrofluoroalkany	HFA	gaz nośnikowy stosowany w najnowszych pMDI (po wycofaniu freonów)
komora inhalacyjna	KI	urządzenie zewnętrzne dodawane do generatora aerozolu w celu zwiększenia FPF
frakcja drobnocząstkowa	FPF	frakcja cząstek drobnych 1 - 5 μm (w %)
generator aerozolu		urządzenie wytwarzające aerozol
geometryczne odchylenie standardowe	GSD	miara polidispersyjności rozkładu wielkości cząstek aerozolowych
średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego	MMAD	wielkość (średnica aerodynamiczna) cząstki/kropki odpowiadająca 50% krzywej masowego rozkładu skumulowanego (w μm)
średnica mediany rozkładu masowego	MMD	średnica mediany rozkładu masowego (w μm)

TABELA 2 Charakterystyka generowanych chmur aerozolu wybranych leków wziewnych

Substancja czynna – Inhalator	*	Uwagi	MMAD (μm)	GSD
Produkty lecznicze jednoskładnikowe				
pMDI				
BDP – QVAR pMDI	29	100 μg	1,1	
BDP – CFC pMDI	29	100 μg	3,3	
Flixotide pMDI	30		2,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,1

Salbutamol-HFA (Proventil) pMDI	31		2,21	1,76
Ventolin pMDI CFC	32	IK	2,59	1,42
		Opt	4,21	1,75
Beclovent pMDI CFC	32	IK	3,92	2,1
		Opt	3,84	1,46
Flunisolide	32	Opt	7,86	1,62
Atrovent	32	IK	2,10	2,40
		Opt	1,77	1,86
Berotec	32	IK	3,49	1,66
		Opt	1,86	1,53
Propoionian Flutikazonu (GSK)	33	50 µg	1,74	
Propoionian Flutikazonu (GSK)	33	125 µg	1,98	
Propoionian Flutikazonu (GSK)	33	250 µg	3,85	
BDP (Clenil forte)	33	250 µg	4,13	
Flunisolide	33	250 µg	3,46	
Salbutamol	33	100 µg	2,28	
Formoterol (Novartis)	33	12 µg	2,69	
Procaterol	33	10 µg	3,27	

Procaterol	33	25 µg	3,87	
Bromek ipratropium (Chiesi)	33	20 µg	2,62	
Bromek oxitropium	33	100 µg	3,79	
Kromoglikan disodowy	33	5 mg	8,1	
Nedokromil	33	2 g	4,64	
Flixotide pMDI	30	250 µg	2,6± 0,2 (2,4 – 3,0)	1,6± 0,1 (1,6 – 1,7)
Serevent pMDI	30		2,85 ± 0,19	
Formoterol – pMDI (Atimos)	34	12 µg	0,72 ± 0,04	2,02
BDP – pMDI (Foster)	35	100 µg	1,3 ± 0,1	2,0 ± 0,0
Formoterol – pMDI (Foster)	35	6 µg	1,3 ± 0,1	1,97 ± 0,12
DPI				
FP Dysk	36		6,0	
BUD Turbuhaler	37		2,5	
Mometazon – Twisthaler	38	100 µg 200 µg	2,0 2,2	
Budesonid Turbuhaler	39	400 µg	2,40	1,85

Aerolizer	20		2,51± 0,11	2,07± 0,00
Onbrez (150 µg) Breezhaler	40	150µg	3,2 ± 0,22	2,0 – 0,07
Spiriva (18 µg) Handihaler	40	18 µg	3,9 ± 0,29	1,8 ± 0,06
Aklidinum (Eklira Genuair)		322 µg	2,4 ± 0,03	
Tiotropium (Spiriva Handihaler)	40	18µg	3,9 ± 0,29	1,8 ± 0,06
Indakaterol (Onbrez 150 Breezhaler)	40	150 µg	3,2 ± 0,22	2,0 ± 0,07
Budesonid Easyhaler	41	200 µg	4	2
Substancja czynna – Inhalator	*	Uwagi	MMAD (µm)	GSD
Produkty lecznicze wieloskładnikowe				
pMDI				
Fenoterol – pMDI (Berodual)	42		2,33 ± 0,13	3,38
Bromek ipratropium – pMDI (Berodual)	42		2,28 ± 0,09	2,94
BDP FOR (Foster pMDI)	35, 43		1,37 ± 0,06 1,3 ± 0,1	1,9 ± 0,0 1,97 ± 0,12

Ipratropium + Budesonid + formoterol pMDI	44		1,3 ± 0,0	
DPI				
Salmeterol – DPI Flutikazon – DPI Tevacomb (Cipla)	45	50 µg 250 µg	2,1 ± 0,07 2,2 ± 0,07	1,7 ± 0,03 1,7 ± 0,01
Salmeterol – DPI Flutikazon – DPI Seretide (GSK)	45	50 µg 250 µg	3,5 ± 0,06 3,4 ± 0,06	1,9 ± 0,02 1,7 ± 0,01
Flutikazon Formoterol (DPI Mundipharma)	46	125 µg 5 µg	3,52 3,52	1,56 1,59
Budesonid Formoterol DuoResp Spiromax Teva*	47	160 µg *90L/min 4,5 µg	2,09 2,11	1,98 2,08
Seretide – DPI propionian flutikazonu	48	500 µg	3,57 ± 0,48	1,46 ± 0,05
Seretide – DPI salmeterol		50 µg	3,54 ± 0,47	1,49 ± 0,06
Symbicort – DPI budesonid	48	200 µg	3,09 ± 0,55	3,30 ± 0,64
Symbicort – DPI formoterol		6 µg	1,56 ± 0,09	1,57 ± 0,15
Budesonide Formoterol Spiromax	47		2,09 – 2,41 2,11 – 2,39	1,86–1,98 2,01– 1,86

Fostex	43		1,3	
BDP				
FOR				
NEXThaler				
Seretide (FP)				
Dysk	48	500 µg	3,57 ± 0,48	1,46 ± 0,05
Seretide (S)		50 µg	3,54 ± 0,47	1,49 ± 0,06
Dysk				
Symbicort (BUD)	48			
Symbicort (FOR)		200 µm	3,09 ± 0,55	1,56 ± 0,09
Turbuhaler		6 µm	3,30 ± 0,64	1,57 ± 0,15

FPF steroidów wziewnych stosowanych w leczeniu przewlekłych obturacyjnych chorób dróg oddechowych (POChP, astma) wywierają główne działanie lecznicze. Frakcja ta zależna jest od stosowanego generatora aerozolu, oraz charakterystyki chmury aerozolu. Wartości dla wybranych leków wziewnych podano w Tabeli 2. W zależności do formulacji występują znaczne różnice w wartościach MMAD. Dla pMDI – CFC wartości te są znacznie wyższe co skutkuje bardziej centralną depozycją leku i zwiększona częstością objawów niepożądanych. Dla pMDI – HFA wartości MMAD są znacznie niższe co przyczynia się do większej depozycji obwodowej i zwiększonej skuteczności klinicznej. Należy zawsze zwrócić uwagę na wartość GSD. Wartość ta decyduje o tym czy wytwarzana chmura aerozolu jest poli- czy monodispersyjna. Ma to duże znaczenie w skuteczności aerozoli leczniczych. Im aerozol bardziej monodispersyjny (niskie wartości GSD, jednorodna budowa chmury) tym bardziej uporządkowana i przewidywalna będzie jego depozycja w drogach oddechowych.

Zamiana gazu nośnikowego z CFC na HFA spowodowała, zwłaszcza w steroidach wziewnych znaczne zmniejszenie MMAD, i tym samym bardziej obwodową depozycję aerozolu w drogach oddechowych (większe działanie przeciwzapalne).

W przypadku DPI większość wartości MMAD jest podobna. Jedynymi wyjątkami są cyklezonid oraz beklometazon, których wartości MMAD oscylują poniżej 1,5 µm.

Wartość MMAD dla budesonidu (DPI – formulacja jednoskładnikowa) waha się wokół wartości 2,4 µm, natomiast w produktach wieloskładnikowych waha się między 2 a 3 µm (patrz tabela 2).

Dowodzi to, że budesonid deponowany jest bardziej obwodowo w stosunku do flutykazonu, co jednocześnie może wpływać na większy efekt przeciwzapalny w obwodowych drogach oddechowych.

Budesonid w leczeniu przewlekłym

Budesonid w terapii inhalacyjnej generowany może być z inhalatorów ciśnieniowych (pMDI), proszkowych (DPI) oraz nebulizatorów.

Agertoft i Pedersen zwrócili uwagę na rolę generatora aerozolu porównując skuteczność kliniczną budesonidu w grupie chorych dzieci na przewlekłą astmę [6]. Porównano wyniki leczenia chorych pMDI + KI z DPI. Wykazano, że inhalacja budesonidu w postaci proszku z generatora Turbuhaler (nawet przy obniżeniu dawki nominalnej o połowę) nie wywołała pogorszenia w kontroli astmy u chorych uprzednio leczonych budesonidem z pMDI+KI. Na podstawie wyników tej pracy zalecano redukcje dawki dobowej budesonidu w momencie zamiany generatora z pMDI na DPI [6].

Selroos i wsp wykazali, że wcześniejsze wdrożenie leczenia budesonidem u chorych, u których rozpoznano łagodną i umiarkowaną przewlekłą astmę, przyczynia się do lepszej jej kontroli. Optymalną poprawę zaobserwowano w drugim roku leczenia wziewnego [7].

Znajduje to wytłumaczenie w pracy Mendes i wsp, w której wykazano, po inhalacji budesonidu, przejściowy skurcz naczyń krwionośnych w ścianach dróg oddechowych i zmniejszenie intensywności zmian zapalnych w oskrzelach [8].

Jest to zjawisko zależne od intensywności i przewlekłości zmian zapalnych. Wykazano, że zwiększenie dawki budesonidu u chorych na astmę, którzy nadal palą papierosy, znacznie poprawia drożność dróg oddechowych [9]. Zwiększenie dawki budesonidu w tej grupie chorych również zmniejszało liczbę zaostrzeń astmy. O'Byrne i wsp wykazali, że szybsze włączenie budesonidu w tej grupie chorych zmniejsza tempo utraty FEV1 [10].

Zwrócono również uwagę, że wpływ na dobrze kontrolowaną astmę ma jednorodność stosowanych generatorów aerozolu. Znamienne lepsza kontrola uzyskiwano, gdy ten sam inhalator był wybierany do wGKS jak i leku rozszerzającego oskrzela [11].

TABELA 3 Najczęściej stosowane nominalne dobowe dawki inicjujące wGKS w leczeniu astmy u dzieci i dorosłych (w µg) [20]

	BDP/BUD		FP	
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli
Niska	< 200	< 400	< 100	< 200
Średnia	200 do 400	400 do 800	100 do 200	200 - 400
Wysoka	> 400	> 800	> 200	> 400

Astma łagodna

Kluczową pozostaje odpowiedź na pytanie, w którym momencie rozwijającego się zapalenia w drogach oddechowych w przebiegu astmy należy rozpocząć leczenie

budesonidem. Czy chorzy na łagodną astmę są tą grupą chorych, u których należy jak najszybciej rozpocząć leczenie? O'Byrne starał się odpowiedzieć na tak postawione pytanie. Stwierdził, że ta grupa chorych to ponad 70% chorych na astmę. Stanowią oni grupę tzw. cichych astmatyków [12]. Chorzy ci, zwłaszcza u których rozpoznajemy łagodną astmę, rzadko trafiają do specjalistów zajmujących się leczeniem astmy. Dlatego też rzadko otrzymują właściwe leczenie. Zwraca uwagę fakt, że większość badań klinicznych nad astmą nie obejmuje tej grupy chorych [12]. Trzy duże badania kliniczne oceniały wpływ budesonidu (w monoterapii jak również terapii łączonej) na astmę – OPTIMA, START oraz CAMP [12].

Badanie OPTIMA (OPTions In Management with Antiretrovirals) porównywało stosowanie budesonidu w monoterapii do sztywnej terapii łączonej (budesonid/formoterol) i placebo [13]. Grupa chorych leczonych wyłącznie budesonidem (dobowa dawka nominalna 0,2 mg) to 700 chorych nigdy nie leczonych wGKS. Chorych leczono przez 12 miesięcy. Zmienną pierwotną była częstość zaostrzeń astmy. Ponieważ w badaniu wprowadzono ramę placebo, można było określić liczbę zaostrzeń w grupie chorych na astmę łagodną nie leczonych wGKS. Było ich dużo, 0,77 zaostrzeń/chorego/rok. Samo wprowadzenie niskiej dawki budesonidu zredukowało tę liczbę zaostrzeń do liczby 0,26 zaostrzeń/chorego/rok. Zaobserwowano również poprawę w innych parametrach, m.in. w liczbie dni bez objawów astmy, nocy bez objawów, oraz redukcji dobowej liczby objawów. Badanie to również wykazało, że dodanie sztywnego połączenia budesonidu i formoterolu nie wpłynęło na analizowane parametry [13].

Kolejnym badaniem nad stosowaniem budesonidu w łagodnej astmie było badanie – START (Steroid Therapy As Regular Therapy) [14]. Badanie to skoncentrowało się na ocenie czy wcześniejsze podanie budesonidu zapobiega powstaniu zaostrzeń zarówno u dzieci jak i dorosłych chorych na łagodną astmę. Zmiennymi pierwotnymi był okres do pierwszego zaostrzenia, oraz spadku FEV1. Chorzy leczeni byli przez 3 lata. Wyniki potwierdziły, że wcześniejsze wprowadzenie budesonidu do leczenia łagodnej astmy zmniejsza ryzyko zaostrzeń choroby wymagających leczenia w warunkach szpitalnych.

Trzecim dużym badaniem było badanie CAMP (The Childhood Asthma Management Program) [15]. Badanie porównywało skuteczność niskiej dawki budesonidu (0,2 mg) z nedokromilem (8 mg) w wyhamowaniu utraty wybranych parametrów czynnościowych (FEV1). Analiza wykazała, znaczne zmniejszenie spadku wskaźnika Tiffenau, zmniejszenie liczby zaostrzeń wymagających hospitalizacji, oraz rzadsze korzystanie z krótkodziałających β_2 mimetyków w grupie dzieci leczonych niską dawką budesonidu.

Dobór dawki

Od samego początku zastanawiano się jaka powinna być dawka dobową budesonidu wziewnego. Najczęściej wybierano dawkę nominalną 0,2 mg, ale (zwłaszcza u dzieci) dawka niższa 0,1 mg cieszyła się dużym uznaniem [16]. Praca ta udowadnia również, że steroidy wziewne powinny być stosowane w łagodnych postaciach astmy, bowiem już u tych chorych dochodzi do potencjalnie odwracalnych zmian w obrębie nabłonka oddechowego oskrzeli oraz w samych oskrzelach.

Jednym z pierwszych prób określenia jaka powinna być dawka inicjująca (niska czy wysoka) leczenie przewlekłej, umiarkowanej astmy powstała na podstawie badania wielośrodkowego prowadzonego w Polsce [17].

Masoli i wsp przeprowadzili badanie w celu określenia dawki budesonidu wywierającej najkorzystniejszy efekt leczniczy u chorych na astmę przewlekłą umiarkowaną i łagodną. Do metaanalizy wybrano tylko prac randomizowane kontrolowane placebo (1435 dorosłych chorych). Okazało się, że efekt kliniczny wykazano gdy stosowano dawkę

nominalną 0,4 mg / dobę a maksymalny efekt wykazano stosując dawkę nominalną 1,0 mg / dobę (Tabela 3) [18]. Liczne badania in-vitro oraz badania kliniczne wykazały podobny efekt leczniczy budesonidu i beklometazonu (dawki nominalne równoważne) i dwukrotnie mniejszy porównując działanie budesonidu z flutykazonem [19].

Według danych z większości badań klinicznych początkujące nominalne dobowe dawki stosowane wGKS różnią się. Adams i Jones omówili przez siebie przeprowadzone metaanalizy dużych badań klinicznych określających optymalne dawki początkujące i podtrzymujące wGKS w leczeniu astmy u dzieci i dorosłych [20]. W Tabeli 4 przedstawiono najczęściej proponowane dobowe dawki nominalne dla najczęściej stosowanych wGKS.

Wydaje się, że inicjująca nominalna dobowo dawka budesonidu u dorosłych chorych na łagodną i umiarkowaną przewlekłą astmę oskrzelową winna wynosić 0,8 mg. Leczenie takie wino być kontynuowane co najmniej przez 3 miesiące. Kolejne dawki powinny być dobierane na podstawie powszechnie obowiązujących zaleceń [20, 21]. Odmienny pogląd wyraził Selroos twierdząc, że na wybór dawki budesonidu powinien mieć wpływ czas trwania zapalenia dróg oddechowych. Osoby, u których astma rozwija się przez wiele lat winny być leczone od razu wysoką dawką budesonidu, natomiast osoby u których rozpoznano astmę nie tak dawno (< 12 m) dawka inicjująca leczenie nie jest tak istotna [22]. Spostrzeżenie to jest o tyle ważne, że chorzy na łagodną astmę stanowią ponad 70% wszystkich chorych na astmę [12].

Objawy niepożądane

Jednym z pierwszych objawów niepożądanych wydawało się, że związanych z inhalacją budesonidu by opis przypadku 63 letniego chorego, u którego wystąpił ciężki napad skurczu oskrzeli po inhalacji budesonidu w aerozolu wziewnym [23]. Chory do chwili tej inhalacji stosował terapię podtrzymującą beklometazonem i salbutamolem. Powtórna prowokacja budesonidem z tego samego inhalatora wywołała ponowny ciężki skurcz oskrzeli wykazując jednoznacznie przyczynę pogorszenia stanu chorego po inhalacji. Przyczynę wystąpienia skurczu oskrzeli autorzy nie wiązali z budesonidem a z lateksem stosowanym w pierścieniach uszczelniających zawory inhalatora, lub nośnikami (freony).

Przewlekłe stosowanie steroidów wziewnych przez wiele lat budziło obawy przed nasileniem się ich objawów niepożądanych (hamowanie osi przysadka – nadnercza) [24]. W przewlekłym stosowaniu wziewnych steroidów najistotniejszym jest oznaczenie wskaźnika terapeutycznego (stosunku efektu terapeutycznego do objawów niepożądanych) [25]. W przypadku tej klasy leków zagadnienie to zostało bardzo dokładnie przeanalizowane.

Dotychczas nie wykazano by zalecane dobowe nominalne dawki steroidów wziewnych w leczeniu łagodnej i umiarkowanej astmy przewlekłej wywoływały działanie niepożądane istotne dla długofalowego bezpieczeństwa chorego [24]. Wydaje się, że równoważna dawka terapeutyczna budesonidu wywołuje mniej działań niepożądanych od beklometazonu. W rekomendowanych dawkach terapeutycznych budesonid i flutykazon są obciążane podobnymi objawami niepożądanymi [24].

Wszystkie obecne na rynku steroidy wziewne wchłaniane są do krążenia systemowego z powierzchni dróg oddechowych. Skutek tego nie jest niebezpieczny. Dawka wchłaniana z obwodowych dróg oddechowych jest mała, sięga kilku procent dawki penetrującej. Dawka penetrująca natomiast jest zależna od generatora aerozolu i jest odmienna dla pMDI, DPI jak i nebulizatorów. Wykazano, że nominalne dawki dobowe < 0,8 mg dla dorosłych chorych na astmę oraz < 0,4 mg dla dzieci wywołuje minimalne efekty systemowe zależne od wchłaniania z obwodowych dróg oddechowych [24].

Od chwili wprowadzenia wGKS do leczenia chorych (zwłaszcza dzieci) kontrowersje budzą obawy wpływu tych leków na układ hormonalny. U dzieci obawa przed negatywnym wpływem na ich tempo wzrostu. Pruteanu i wsp. przeprowadzili metaanalizę badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci z przewlekłą astmą oskrzelową leczonych wGKS [26]. Analizę przeprowadzono w oparciu o 22 opublikowane badania kliniczne oceniające stosowane wGKS (BDP, BUD, FP, CS, MTZ) w leczeniu przewlekłej astmy. Autorzy wykazali wpływ na tempo wzrostu dzieci zależny od wysokości dawki.

Gdy stosowano niskie dawki wGKS nie wykazano znacznego zahamowania tempa wzrostu. Również nie wykazano w ocenianych badaniach wpływu poszczególnych molekuł steroidów na tempo wzrostu dzieci.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość występowania zapaleń płuc u chorych leczonych wziewnymi steroidami, zwłaszcza flutykazonem.

Sin i wsp przeprowadzili metaanalizę badań klinicznych poszukując związku z ryzykiem wystąpienia pneumonii u chorych na POChP leczonych wziewnie budesonidem [27]. Analizę oparto o wyniki 7 badań klinicznych, w których wykorzystano budesonid w leczeniu POChP. Stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia zapalenia płuc jako objawu niepożądanego (3%). Ryzyko wystąpienia tego objawu niepożądanego było zależne od niskiej wartości FEV1 oraz wyższego wieku. Autorzy podsumowali wyniki pracy stwierdzeniem, że 12 miesięczne leczenie budesonidem chorych na POChP nie zwiększa ryzyka zachorowania na zapalenie płuc i pod tym względem może być bezpiecznie stosowanych w tej grupie chorych.

Kew i Seniukovich przeprowadzili znacznie szerszą analizę w oparciu o 43 badania kliniczne, w których oceniono bezpieczeństwo dwóch steroidów wziewnych flutykazonu (26 badań, liczba chorych 21 247) oraz budesonidu (17 badań, liczba chorych 10 150) u chorych leczonych na POChP [28]. Iloraz szans dla rozwinięcia zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji w badaniach stosujących flutykazon wynosił 1,78 a w przypadku budesonidu 1,62.. Nie wykazano w tej analizie wpływu obu wziewnych steroidów na zwiększone ryzyko z powodu pneumonii w analizowanej grupie chorych.

Jak wykazała analiza wybranych pozycji piśmiennictwa budesonid jest steroidem wziewnym, wywierającym u chorych na astmę działanie lecznicze już w małych dawkach (0,2 mg). Wykazano również, że lek ten powinien być stosowany w łagodnej astmie, bowiem zmniejsza ryzyko zaostrzeń zarówno u dzieci jak i dorosłych. Ryzyko wystąpienie objawów niepożądanych w terapii budesonidem jest niskie, aczkolwiek w terapii długofalowej należy zwrócić uwagę na wyhamowanie tempa wzrostu u dzieci. Jednak nawet ten objaw niepożądany występuje z niską częstotliwością i o małej intensywności. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2015.08.17
Zaakceptowano do druku 2015.08.20

Konflikt interesów nie występuje.

Zamknij

Drukuj