

# Budezonid i salmeterol w leczeniu astmy

Prof. dr hab. n. med.

**Andrzej Emeryk<sup>1,2</sup>**

dr n. med.

Justyna Emeryk-Maksymiuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego UM Lublin

Kierownik: dr hab. n. med. Anna Zarzycka

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Pneumonologii, Alergologii i Onkologii UM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

T E R A P I A

## Salmeterol and budesonide in asthma treatment

### S U M M A R Y

In this paper place and role inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting b2-agonists (LABA) in asthma treatment was recalled. Special attention was paid to budesonide (BUD) and salmeterol (SAL) inhaled from a dry powder inhaler (DPI) of the type Aerolizer. The paper presents a brief description of two cases of patients with asthma who used ICS and LABA.

**W pracy przypomniano miejsce i rolę glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) i długodziałających b2-mimetyków (LABA) w terapii astmy. Zwrócono szczególną uwagę na budezonid (BUD) oraz salmeterol (SAL) inhalowanych z inhalatora suchego proszku (DPI) typu Aerolizer. Przedstawiono także krótki opis dwóch przypadków chorych na astmę, u których zastosowano GKSw i LABA.**

Emeryk A.: Budezonid i salmeterol w leczeniu astmy. *Alergia*, 2015, 4: 35-38

### Aktualne miejsce GKSw i LABA w astmie

Postępowanie farmakologiczne w astmie u dzieci i dorosłych jest stopniowane i uzależnione od stopnia kontroli i ciężkości przebiegu klinicznego choroby, a w przypadku dzieci także od ich wieku (1,2). Przed podjęciem jakiegokolwiek postępowania, należy bezwzględnie ocenić stopień kontroli astmy poprzez proste narzędzie jakim jest powszechnie dostępny Test Kontroli Astmy (u chorych  $\geq 12$  r.ż.) lub Pediatryczny Test Kontroli Astmy (u dzieci w wieku 6-11 lat) oraz czynniki ryzyka ewentualnych zaostrzeń choroby (1). Trzeba również pamiętać, iż przed intensyfikacją terapii (stopień „w górę”) konieczna jest kontrola stosowania się do zaleceń lekarskich oraz sprawdzenie techniki inhalacji. Redukcję terapii (stopień „w dół”) należy rozważyć, gdy dobra kontrola objawów

choroby utrzymuje się przez 3 miesiące, a chory ma niskie ryzyko zaostrzeń (1). W świetle ostatnich zaleceń zawartych w GINA 2015 (Tabela I), GKS*w* i LABA stosuje się w 3, 4 i 5 stopniu terapii astmy, a kombinacja leków z tych dwóch grup jest pierwszym wyborem terapeutycznym u zdecydowanej większości chorych dorosłych oraz dzieci > 5 r.ż. z astmą (1). Istnieje wiele przesłanek patofizjologicznych do łącznego podawania GKS*w* i LABA (3,4).

**TABELA 1** Stopniowana terapia astmy według raportu GINA 2015 u chorych ≥ 12 r.ż. (1)

	Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
<b>Lek kontrolujący</b>	1. Brak 2. GKS <i>w</i> niska dawka*	1. GKS <i>w</i> niska dawka 2. ALTR lub niska dawka teofiliny	1. GKS <i>w</i> niska dawka + LABA 2a. GKS <i>w</i> średnia/wysoka dawka 2b. GKS <i>w</i> niska dawka + ALTR	1. GKS <i>w</i> średnia/ wysoka dawka + LABA 2. GKS <i>w</i> średnia/wysoka dawka + ALTR	1. Leczenie jak w stopniu IV plus terapia dodatkowa, np. anty-IgE, konsultacja specjalistyczna 2. Dodana niska dawka GKS doustnych
<b>Lek ratunkowy</b>	SABA „na żądanie”	SABA „na żądanie”	SABA „na żądanie” lub kombinacja GKS <i>w</i> w niskiej dawce + formoterol „na żądanie”**	SABA „na żądanie” lub kombinacja GKS <i>w</i> w niskiej dawce + formoterol „na żądanie”**	SABA „na żądanie” lub kombinacja GKS <i>w</i> w niskiej dawce + formoterol „na żądanie”**

**GKS*w*** – glikokortykosteroid wziewny, **ALTR** – lek antyleukotrienny (montelukast), **SABA** – krótko-działający b2-mimetyk w inhalacji (np.: salbutamol, feneterol, terbutalina), **LABA** - długo-działający b2-mimetyk w inhalacji (np.: salmeterol, formoterol)

1 - postępowanie preferowane, 2a i 2b - postępowanie alternatywne

\* - Regularne leczenie małymi dawkami GKS*w* należy zastosować jeśli: chory ma częstsze objawy astmy lub stwierdza się wartość FEV1 < 80% wartości należnej lub przebył zaostrzenie choroby w ciągu ostatniego roku lub występują czynniki zaostrzenia astmy.

\*\* u chorych stosujących długotrwale niską dawkę budesonidu z formoterolem lub beklometazonu z formoterolem

Komplementarny mechanizm działania GKS*w* i LABA prowadzi do lepszej kontroli astmy niż sam GKS*w*, nawet w wysokiej dawce (5,6). Udowodniono, iż kombinacja GKS*w* i LABA znamiennej lepiej poprawia funkcję płuc, redukuje objawy astmy (dienne i nocne), zmniejsza potrzebę przyjmowania krótko-działającego β2-mimetyka w porównaniu do samego GKS*w* u dzieci i dorosłych (7,8).

Preparaty z obu grup mogą być inhalowane z pojedynczego (jednego) inhalatora lub z dwóch inhalatorów (wtedy najlepiej z 2 inhalatorów tego samego typu). Ta pierwsza możliwość wydaje się mieć przewagę nad drugą w adherencji pacjentów do przepisanej terapii, a druga z kolei ma przewagę w możliwości doboru (i zmiany) dawek, jak w

zestawianiu ze sobą różnych substancji leczniczych nie dostępnych w produktach kombinowanych np. salmeterolu z budezonidem (9, 10).

## Budezonid na tle innych GKSów

GKS stanowią grupę o największej aktywności przeciwzapalnej wśród wszystkich leków stosowanych w astmie, co decyduje o ich pierwszoplanowej pozycji w leczeniu astmy od wielu lat (11). Stosuje je się z reguły od II stopnia leczenia astmy, choć od blisko 2 lat są zalecane przez zespół ekspertów GINA u niektórych chorych już w I stopniu terapii (1) (Tabela I). GKSów mają istotną przewagę kliniczną nad ALTR w astmie u dzieci i dorosłych, co wykazano w wielu badaniach podsumowanych w metaanalizie z 2012 roku (12). Dysponujemy wieloma GKSów w różnorodnych formach inhalacyjnych (Tabela II).

Budezonid (BUD) jest syntetycznym GKSów niehalogenowym o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym (14). BUD jest mieszaniną dwóch diastereoizomerów: 22R i 22S. Po podaniu wziewnie w postaci proszku do inhalacji (DPI) t<sub>max</sub> wynosi ok. 30 min, w postaci zawiesiny do inhalacji z nebulizatora – ok. 1 h. Dostępność biologiczna podawanego wziewnie leku jest różna w zależności od preparatu oraz sposobu pomiaru i wynosi 15-73%. Działanie lecznicze preparatu rozpoczyna się po ok. 6 h, a pełne działanie farmakologiczne można uzyskać po ok. 10 dniach regularnego stosowania (14,15). BUD jest popularnym GKSów, jako jedyny występuje w kraju we wszystkich formach inhalacyjnych (Tabela II), w tym w wielu typach DPIs (Tabela III). Jest zarejestrowany u dzieci od 6 r.ż. (15).

**TABELA 2** Postacie inhalacyjne GKSów dostępnych aktualnie w kraju w kolejności alfabetycznej nazw leków (stan na 01.10.2015 r.)(13)

Lek / typ inhalatora	pMDI	pMDI-BA	DPI	Nebulizacja
<b>Budezonid (BUD)</b>	+	+	+	+
<b>Cyklezonid (CIC)</b>	+	-	-	-
<b>Dwupropionian beklometazonu (DPB)</b>	+	+	+	-
<b>Furoinian mometazonu (FM)</b>	-	-	+	-
<b>Propionian flutikazonu (PF)</b>	+	-	+	+

**TABELA 3** Postacie Budezonidu w DPIs dostępne aktualnie w kraju (stan na 01.10.2015 r.) (13,14,15,16,17).

--	--

Typ inhalatora DPI (nazwa preparatu)	Dostępne dawki (w µg)
• Aerolizer (Miflonide®)	200, 400
• CNG (zmodyfikowany Aerolizer) Budezonid LEK-AM®	200, 400
• Turbuhaler (Pulmicort®)	100, 200
• Easyhaler (Neplit/Budezonid®)	100, 200, 400
• Novolizer (Tafen/Budelin®)	200

## Salmeterol na tle innych długodziałających b2-mimetyków

Leki pobudzające receptor b2-adrenergiczny (ang. b2-adrenergic receptor - b2-AR), nazywane także b2-mimetykami stosuje się od wielu lat w terapii przewlekłych chorób układu oddechowego, takich jak astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc, aktualnie głównie w formie inhalacji (18,19,20).

Biorąc pod uwagę długość czasu działania wyróżnia się obecnie następujące leki w inhalacji z tej grupy (1,20,21,22,23):

- **krótkodziałające b2-mimetyki** (czas działania: 4-6 godz.) (SABA – ang. short-acting b2-agonist) (salbutamol, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, tulobuterol, levalbuterol INH);
- **długodziałające b2-mimetyki** (czas działania: 12-24 godz.) (LABA - ang. long-acting b2-agonist)(salmeterol, formoterol, afomoterol);
- **bardzo długodziałające b2-mimetyki** (czas działania: ok. 24 godz.)(ultra-LABA, zwane też LABA III generacji)( indakaterol, vilanterol, carmoterol, olodaterol).

W grupie LABA wydzieliła się z kolei klasyczne LABA w inhalacji, które rozpoczynają działanie wolno (po kilkunastu minutach) i utrzymują je długo. Dobrym przykładem jest salmeterol (SAL). Drugą podgrupę stanowią te, których efekt działania rozpoczyna się szybko (po kilku minutach) i trwa długo - RABA (ang. rapid-acting b2-agonist)(Tabela 4).

**TABELA 4** Podział i charakterystyka LABA (24,25,26,27,28,29)

LABA	Dawka (µg)	Początek działania* w minutach	Czas działania* w godzinach	Selektywność b-2/ b-1	Sposób dawkowania, stosowanie u dzieci
Formoterol pMDI, DPI	9-12	6-8	> 12	400	Regularnie, 1-2x/dobę oraz/lub "na żądanie" (dzieci > 5 r.ż.)

<b>Aformoterol#</b> nebulizacja	15	6-7	> 12	400	Regularnie, 2x/dobę (tylko dorośli)
<b>Salmeterol</b> pMDI, DPI	25-50	15-17	> 12	85000	Regularnie, 1- 2x/dobę (dzieci > 4 r.ż. i dorośli)

pMDI (ang. pressurised metered dose inhaler – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem), DPI (ang. dry powder inhaler – inhalator suchego proszku)

\* czas względnego wzrostu FEV1 o 15% u pacjentów z astmą lub z POChP

# - lek nieobecny na polskim rynku

SAL jest pochodną salbutamolu, obecną na rynku od ok. 25 lat. Długi łańcuch alifatyczny umożliwia zakotwiczenie leku w błonie komórkowej i jego specyficzne wiązanie z b2-AR, ale też zwiększa lipofilność tego związku, co wydłuża czas jego działania w oskrzelach (polegające głównie na rozkurczu mięśni oskrzeli)(30). Jedną z hipotez zakładającą istnienie „exceptoru” składającego się z dwóch funkcjonalnych części tego leku: „głowy” i „ogona”. Naprzemienne wiązanie i odłączanie „głowy” salmeterolu od b2-AR zapewnia jego pobudzenie. Z kolei jego „ogon” zapewnia stały kontakt z tym receptorem i długi okres działania SAL (21).

- **W wielu opracowaniach podkreśla się, iż SAL jest częściowym, a formoterol pełnym agonistą b2-AR (30,31,32,33,34). Z jednej strony wskazuje to na większą siłę działania formoterolu, choć z drugiej należy się wtedy liczyć z bardziej nasilonymi objawami niepożądanymi (31).**
- **Trzeba pamiętać, iż „agoniści pełni” częściej, niż „agoniści częściowi” powodują utratę wrażliwości b2-AR oraz przyczyniają się do wystąpienia zjawiska tolerancji (tzw. „down regulation”)(35,36). Wysoka selektywność SAL warunkuje jego wysoką skuteczność kliniczną oraz może odpowiadać za mniejsze działania uboczne, takie jak hipokalemia i tachykardia (30,37).**

SAL występuje w dwóch formach inhalacyjnych: z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI) oraz różnych inhalatorów suchego proszku (DPI)(13). W kraju SAL (jako lek pojedynczy lub w połączeniu z GKS<sub>w</sub>) jest dostępny w 3 typach DPIs, a w każdym z nich dawka odmierzona wynosi 50 µg (15). Są to, w kolejności wprowadzania na rynek:

1. Dysk (od roku początku lat 90-tych ubiegłego stulecia)
2. Cyklohaler Nowej Generacji (CNG) - zmodyfikowany inhalator typu Aerolizer (od 2008 roku)
3. Orbicel (dysk generyczny)(od 2013 roku).

Niewątpliwą zaletą SAL jest udowodniona przed wieloma laty skuteczność i bezpieczeństwo w astmie u dzieci już od 4 r.ż. (39,40). Lek ten można również stosować w celu zapobiegania skurczowi oskrzeli wywoływanemu przez wysiłek fizyczny i w tej sytuacji zapewnia on dłuższą ochronę, niż SABA (40). Powinien być zawsze podawany z GKS<sub>w</sub> u chorych na astmę (11).

## **Aerolizer – najczęściej używany DPI na świecie**

Zmodyfikowana i ulepszona wersja inhalatora Aerolizer (Cyklohaler Nowej Generacji) jest jednodawkowym DPI, nisko/średnio-oporowym (opór własny przy przepływie 60 L/min = 0,0225 kPa 1/2L/min (41,42). W porównaniu do klasycznego Aerolizera inhalator ten

posiada krótszy ustnik, co sprzyja mniejszej depozycji ustno-gardłowej inhalowanego leku oraz ma 2 grubsze igły przebijające kapsułkę, co z kolei zmniejsza ryzyko zainhalowania fragmentu kapsułki. Jest najmniejszym DPI, a przy tym lekkim, prostym i łatwym w użyciu i w utrzymaniu higieny. Ponadto cechuje się wysoką akceptacją przez chorych, choć kilku prostych czynności podczas procesu inhalowania leku (13,43).

Ponadto okazało się, chmura aerozolu SAL z tego typu Aerolizera ma istotnie niższą wartość MMAD oraz większą FPF vs. Dysk (44). Te różnice między aerozolami z obu porównywanych inhalatorów mogą mieć ważne implikacje kliniczne. Po pierwsze SAL inhalowany ze zmodyfikowanego Aerolizera może docierać w większej ilości (dawce) do drobnych dróg oddechowych oraz do zwężonych centralnych dróg oddechowych u chorych na astmę czy POChP. Po drugie aerozol z Aerolizera będzie miał mniejszą depozycję ustno-gardłową, niż z Dysku, co z kolei może mieć znaczenie w zmniejszeniu ewentualnych objawów ubocznych leku.

## Przypadki kliniczne

### Przypadek nr. 1.

Chory lat 9 leczony z powodu astmy IgE-zależnej od 3 r.ż. o typowym przebiegu w wieku przedszkolnym (nawrotowe zapalenia obturacyjne oskrzeli od 6 m.ż., cechy atopowego zapalenia skóry od 3 m.ż.) z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób atopowych (ojciec choruje na alergiczny nieżyt nosa). Badanie spirometryczne wykonane w 6 i 8 r.ż. - w normie, wynik alergicznych testów skórnych punktowych wskazywał na uczulenie na alergeny roztocza. Pacjent otrzymywał początkowo montelukast, dezloratadynę oraz salbutamol w syropie „na żądanie”. Od około 4 r.ż. chory zaczął przyjmować propionian flutikazonu z pMDI w dawce 125 µg 2 x /dobę (a od 7 r.ż. propionian flutikazonu z DPI w dawce 100 µg 2 x /dobę) i salbutamol z pMDI „na żądanie” przez komorę inhalacyjną typu Babyhaler, co wystarczało do dobrej kontroli astmy (terapia u lekarza rodzinnego). Przed 2 miesiącami rozpoczął intensywne zajęcia sportowe – trening piłkarski 3 x w tygodniu. Na treningach, szczególnie po dłuższym bieganiu miał napady suchego kaszlu, który ustępował po inhalacji salbutamolu. Jednakże wobec regularnego powtarzania się tych objawów, lekarz konsultujący chłopca (pediatra-alergolog) zalecił dołączenie do dotychczasowej terapii SAL z DPI w dawce 50 µg 2 x / dobę. Już po 2 dniach terapii podczas kolejnego treningu napady kaszlu były znacznie słabsze, a po kolejnych 2 dniach chłopiec nie prezentował kaszlu powysiłkowego, co należy łączyć z prewencyjnym działaniem SAL. Należy podkreślić, iż tolerancja nowego leku była bardzo dobra. Nie obserwowano opisywanych u niewielkiego odsetka chorych takich objawów, jak: bóle głowy, drżenia, kołatanie serca, kurcze mięśni, nerwowość czy tachykardia.

### Przypadek nr.2.

Pacjentka lat 32 z zawodu bibliotekarka leczona od wielu lat z powodu astmy IgE-zależnej z dominującym uczuleniem na roztocza i pleśnie. Przyjmuje od wielu lat regularnie małą dawkę budezonidu z DPI 1-2 x / dobę, a w razie napadów astmy stosuje salbutamol z DPI, co wystarczało do utrzymania kontroli astmy (Test Kontroli Astmy – ACT z przed 6 miesięcy – 21 pkt) i utrzymania prawidłowych wyników badania spirometrycznego wraz z prawidłowym poziomem FeNo. Chora ma także objawy alergicznego nieżyty nosa wymagające okresowego przyjmowania bilastyny. Jednakże od ok. 2 tygodni (pacjentka wiąże to z przebyciem lekkiej postaci grypy) pojawiły się późnonocne i poranne napady kaszlu ze świszczącym oddechem i lekkimi dusznościami oraz kaszel podczas dnia. Pomimo przyjmowania przed snem prewencyjnej dawki salbutamolu, napady astmy nadal pojawiały się prawie każdej nocy. W gabinecie lekarz pulmonologa wykonano spirometrię,

która wykazała obturacyjne zaburzenia wentylacji niewielkiego stopnia, a wartość ACT wynosiła jedynie 17 pkt. Lekarz zlecił pierwotnie kombinację małej dawki BUD i formoterolu w DPI w 2 dawkach dobowych. Po kilku dniach objawy nocne ustąpiły, co należy łączyć z zastosowaną terapią wziewną (dołączeniem LABA). Zgłaszane przez pacjentkę na kolejnej wizycie kołatania serca skłoniły lekarza prowadzącego do zamiany formoterolu w DPI na salmeterol w DPI również w dwóch dawkach dobowych. Obecnie chora bardzo dobrze toleruje zaleconą terapię, a objawy nocne nadal nie występują.

## Podsumowanie

Budezonid i salmeterol należą do leków najczęściej stosowanych w terapii astmy przewlekłej u dzieci i dorosłych. Są obecne na rynku leków przeciwastmatycznych od ponad ćwierć wieku. Mają wieloletnie, liczne, dobrze udokumentowane dowody skuteczności i bezpieczeństwa w terapii astmy i POChP u chorych w różnych grupach wiekowych, w tym u dzieci. Są dostępne w wielu inhalatorach, a w kraju głównie w inhalatorach suchego proszku.

**U części chorych terapię astmy można rozpocząć od GKS*w* i SABA „na żądanie”. W przypadku braku kontroli choroby należy w pierwszej kolejności dodać LABA, najlepiej w tym samym typie inhalatora (zgodnie z aktualnymi zaleceniami) (13,45,46). Takie możliwości stwarza budezonid i salmeterol w inhalatorach typu Aerolizer.**

□

Pracę nadesłano 2015.12.02  
Zaakceptowano do druku 2015.12.10

Wkład pracy: według kolejności autorów.  
Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)