

# Czy podanie drobnocząsteczkowego aerozolu glikokortykosteroidu może poprawić kontrolę astmy?

Rozważania na kanwie przypadku

Prof. dr hab. n. med.

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

dr n. med.

**Małgorzata Bartkowiak-Emeryk<sup>2</sup>**

dr n. med.

**Ewa Markut-Miotła<sup>1</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 Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

## O P I S P R Z Y P A D K U

Is there improvement in asthma control by application of fine particles glucocorticosteroid? Consideration on base of case history.

### S U M M A R Y

The case of 13-years old girl with asthma was presented. Additional dose of fine particles aerosol of corticosteroid (ciclesonide pMDI) added to existing therapy with fluticasone and salmeterol caused clinical and spirometric improvement. Correction of spirometry included improvement in airflow through small airways and decrease level of exhaled nitric oxide. The treatment mentioned above can be effective in patients with airflow limitation through small airways.

**Opisano przypadek 13 letniej chorej na astmę. Dodatkowa dawka drobnocząsteczkowego aerozolu glikokortykosteroidu (cyklezonid pMDI) dodana do dotychczasowej terapii flutikazonem i salmeterolem doprowadziła do poprawy klinicznej, spirometrycznej, w tym poprawy przepływów przez drobne drogi oddechowe oraz spadku poziomu tlenu azotu w wydychanym powietrzu. Opisany sposób postępowania może być skuteczny u chorych z ograniczeniem przepływów przez drobne drogi oddechowe.**

Emeryk A.: Czy podanie drobnocząsteczkowego aerozolu glikokortykosteroidu może poprawić kontrolę astmy?. *Alergia*, 2011, 1: 21-22

Dziewczynka lat 13 leczona od 8 lat z powodu astmy oskrzelowej przez lekarza rodzinnego. W wywiadzie: atopowe zapalenie skóry w pierwszych 2 latach życia, od 6

miesiąca życia nawracające zapalenia oskrzeli z obturacją i objawy alergicznego nieżytu nosa (ANN) od kilku lat. W wieku 5 lat wykonano alergiczne punktowe testy skórne, które wykazały jedynie uczulenie na roztocze kurzu domowego (wynik: ++++). W 8 roku życia przeprowadzono pierwsze badanie spirometryczne, które nie wykazywało odchyleń od normy. Początkowo otrzymywała glikokortykosteroid inhalacyjny (GKSw) w postaci flutikazonu z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI) w dawce 2x125 µg i salbutamol pMDI „na żądanie”, a w ostatnich 6 latach te same leki z inhalatora proszkowego typu Dysk. W świetle wywiadu takie leczenie pozwoliło na uzyskanie i utrzymanie pełnej kontroli astmy. W okresie ostatnich kilku miesięcy zaobserwowano pogorszenie przebiegu klinicznego choroby podstawowej: pojawiły się nocne napady kaszlu, częsty kaszel powysiłkowy, napady duszności po kontakcie ze środowiskiem wiejskim oraz w przebiegu zakażeń dróg oddechowych. Zaostrzały się także często objawy ANN, co zgodnie z zaleceniami ARIA 2008 było powodem dołączenia glikokortykosteroidu donosowego (propionian flutikazonu) do dotychczas stosowanego doustnego leku przeciwhistaminowego II generacji (lewocetyryzyna)(1). Wobec powyższego lekarz rodzinny zalecił terapią łączoną składającą się z flutikazonu (250 µg) i salmeterolu (50 µg) inhalowanych dwa razy dziennie z Dysku oraz kontynuację pozostałych leków (propionian flutikazonu donosowo, lewocetyryzyna, salbutamol Dysk „na żądanie”). Po 8 tygodniach terapii stan chorej uległ poprawie. Jednakże po przeprowadzeniu testu kontroli astmy (ang. Asthma Control Test – ACT, wynik: 18 pkt - astma nie w pełni kontrolowana) oraz wykonaniu spirometrii (obturacyjne zaburzenia wentylacji niewielkiego stopnia) lekarz skierował dziewczynkę do alergologa.

W badaniu przedmiotowym alergolog wykrył cienie pod oczami, bruzdę poprzeczną na nosie, wydzielinę śluzową w przewodach nosowych oraz suchą skórę. Badaniem fizykalnym nie stwierdzano odchyleń od normy w klatki piersiowej oraz w stanie pozostałych układów i narządów. W poradni alergologicznej wykonano ponownie spirometrię (Tabela I), zmierzono poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) aparatem NIOX MINO – wynik: 65 ppb (norma: 5-25 ppb) oraz wykonano ACT: wynik 19 pkt. Sprawdzone także technikę inhalacji, która okazała się poprawna, a wyniki punktowych testów skórnych wykazały nadal dużą nadwrażliwość na alergeny roztoczy. A zatem pomimo regularnego leczenia właściwymi dawkami leków zalecanych w takiej sytuacji klinicznej (2,3) i prawidłowej techniki inhalacji (weryfikacja) nie uzyskano pełnej kontroli astmy przy dość dobrej kontroli objawów ANN. Do dotychczasowej terapii lekarz prowadzący dodał cyklezonid (preparat Alvesco) w dawce 160 µg 1 raz na dobę. Podczas kolejnej wizyty po 3 miesiącach terapii okazało się, iż nastąpiła znamienna poprawa kliniczna w przebiegu astmy. ACT wzrósł do 21 pkt (astma kontrolowana), FeNO obniżył się do 18 ppb (norma), a wskaźniki spirometryczne, w tym FEF25-75 uległy poprawie osiągając wartości mieszczące się w granicach normy (Tabela I).

## Komentarz

Przytoczony wyżej przypadek pokazuje, że nie u wszystkich chorych pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia możemy uzyskać pełną kontrolę astmy, co potwierdzają dane z dużych badań klinicznych. Na przykład w badaniu GOAL (Gaining Optimal Asthma Control) stosując połączenie flutikazonu z salmeterolem w jednym inhalatorze osiągnięto całkowitą kontrolę astmy u 50% chorych uprzednio nie leczonych GKSw, u 44% w grupie otrzymujących niskie dawki GKSw i jedynie u 29% leczonych uprzednio średnimi dawkami GKSw (4). Jedną przyczyną takiego stanu rzeczy (po wykluczeniu błędów w technice inhalacji i potwierdzeniu wysokiego „compliance”) może być zbyt duża średnica aerodynamiczna mediany rozkładu masowego (MMAD - mass median aerodynamic diameter) inhalowanych cząstek GKS i LABA (5) lub/i brak w terapii montelukastu (dotyczy to szczególnych fenotypów astmy charakteryzujących się wysokim wskaźnikiem leukotrieny E w moczu/FeNO)(6).

Wiele czynników decyduje o dotarciu i depozycji cząstek leku w postaci aerozolu do centralnych i obwodowych dróg oddechowych, lecz najważniejszym z nich jest jednak wielkość cząstki aerozolu, opisywana najczęściej poprzez wartość MMAD (7). Z kolei efekt terapeutyczny zachodzący w danym obszarze dróg oddechowych zależy od ilości (masy) lub/i stężenia leku w tym obszarze (wielkość depozycji leku), przy założeniu dostępności odpowiedniej liczby receptorów dla danego leku (8).

**Tabela 1** Wyniki badań spirometrycznych

Parametry spirometryczne	Spirometria przed terapią cyklezonidem (% wartości należnej)	Spirometria po terapii cyklezonidem (% wartości należnej)
FVC	89	94
FEV1	83	90
FEV1/FVC	93	96
FEF25-75	65	83

A zatem podstawowym warunkiem depozycji każdego leku inhalacyjnego w drobnych drogach oddechowych u zdrowych, dorosłych ludzi jest odpowiednia wartość MMAD dla takiego aerozolu. Z definicji drobnych dróg oddechowych wynika, że są to drogi o wewnętrznej średnicy od 0,5 do 2,0  $\mu\text{m}$  (9). Stąd też MMAD aerozolu deponującego się w znacznym stopniu w drobnych drogach oddechowych powinna wynosić od 0,1 do 2,0  $\mu\text{m}$  (5). Badania z użyciem znakowanych aerozoli monodispersyjnych pokazały, że małe cząstki penetrują głębiej i osiągają większą depozycję płucną. Usmani i wsp. wykazał, że cząstki salbutamolu o MMAD 1,5  $\mu\text{m}$  mają 56% depozycję płucną, ale cząstki o MMAD 6,0  $\mu\text{m}$  już tylko 46% i jest ona bardziej centralna, niż dla cząstek mniejszych (10). Podobnie okazało się w przypadku GKS<sub>w</sub>. Zbyt duże cząstki tych leków (MMAD powyżej 2,5-3,0  $\mu\text{m}$ ) stosunkowo słabo (ok. 10-20% masy leku) deponują się w drobnych drogach oddechowych, co prowadzi do niedostatecznej kontroli zapalenia w tych odcinkach dróg oddechowych (5, 11, 12). Stąd też wprowadzenie do terapii GKS<sub>w</sub> o bardzo niskim MMAD (< 2,0  $\mu\text{m}$ , tzw. superdrobny aerozol) poprawia całkowitą depozycję płucną leku oraz szczególnie depozycję w drobnych drogach oddechowych i z reguły zmniejsza proces zapalny w tym odcinku dróg oddechowych (8, 13). Aktualnie takie cząstki GKS<sub>w</sub> (MMAD około 1,0-1,5  $\mu\text{m}$ ) generowane są tylko przez niektóre pMDI bezfreonowe: cyklezonid, beklometazon i flunizolid oraz niektóre typy nowoczesnych nebulizatorów (14, 15, 16, 17, 18, 19).

**Opisywany przypadek wydaje się należeć do specjalnego fenotypu astmy u dzieci i dorosłych charakteryzującego się „niewydolnością” drobnych oskrzeli. W tej grupie chorych pomimo leczenia przewlekłe utrzymują się symptomy choroby od wczesnego dzieciństwa (20,21,22). W świetle obecnej wiedzy wydaje się, że ta grupa chorych byłaby szczególnie predysponowana do wczesnej, przeciwzapalnej terapii aerozolem drobnocząsteczkowym, na przykład w postaci cyklezonidu pMDI.**

Opisywano bowiem poprawę w stanie drobnych oskrzeli już po kilkutygodniowej terapii cyklezonidem u chorych na astmę z tzw. zespołem drobnych oskrzeli (23). Między innymi

u tych chorych obserwowano spadek wartości pęcherzykowej frakcji FeNO, poprawę wartości FEF25-75 czy spadek wielkości objętości zamykania. W badaniach z innymi drobnocząsteczkowymi GKS w także wykazano poprawę stanu drobnych oskrzeli, jeśli taki GKS został dodany do dotychczasowej terapii tradycyjnymi GKS lub/i innymi lekami wziewnymi (13).

Aktualnie dostępne powszechnie akceptowane konsensusy i przewodniki dotyczących terapii astmy (GINA 2008, GINA 2009 Ped) nie zajmują stanowiska w sprawie specjalnego postępowania u chorych z utrzymującymi się zaburzeniami w zakresie drobnych oskrzeli (2,24). Wydaje się jednak, że codziennej praktyce spotyka się chorych szczególnie predysponowanych do przeciwzapalnej terapii aerozolem drobnocząsteczkowym. Będą to pacjenci z utrzymującymi się zaburzeniami w przepływach przez drobne oskrzela. □

Adres: Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM  
20-093 Lublin,  
ul. W. Chodźki 2,  
e-mail:  
andrzejemeryk@plusnet.pl

Pracę nadesłano. 2011.03.29  
Zaakceptowano do druku. 2011.03.31

Piśmiennictwo 1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: suppl. 86, 8-160. 2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008. <http://www.ginasthma.org>. 3. Bręborowicz A, Emeryk A, Kulus M i wsp. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. Stanowisko Sekcji Pediatrycznej PTA. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 129-141. 4. Bateman ED, Boushley HA, Bousquet J i wsp. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844. 5. Burgel PR, de Blic J, Chanez P i wsp. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir J* 2009; 18: 80-95. 6. Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM i wsp. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 545-551. 7. Yeh HC, Phalen RF, Raabe OG. Factors influencing the deposition of inhaled particles. *Environ Health Perspectives* 1976; 15: 146-156. 8. Dolovich M, Labiris R. Imaging drug delivery and drug responses in the lung. *Proc Am Thor Soc* 2004; 1: 329-337. 9. Baraldo S, Saetta M, Cosio MG. Pathophysiology of the small airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 465-472. 10. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes P. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of b2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497-1504. 11. Price D, Martin RJ, Barnes N i wsp. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: A real-world observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 511-518. 12. Corren M. Small airways disease in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 533-539. 13. Verbanck S, Schuermans DI, Paiva M i wsp. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 340-346. 14. Emeryk A i wsp. Glikokortykosteroidy w astmie. W: Emeryk i wsp. (red.): Astma i choroby obturacyjne oskrzeli u dzieci. Elsevier Urban & Partner 2010, 121-144. 15. Newman S, Salmon A, Nave R i wsp. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patient with asthma. *Respir Med* 2006; 100: 375-384. 16. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE i wsp. Lung deposition of HFA-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510-516. 17. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839-1844. 18. Richards J, Hirst P, Pitcairn G i wsp. Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants. *J Aerosol Med* 2001; 14: 197-208. 19. Pickering H, Pitcairn GR, Hirst PH i wsp. Regional lung deposition of a technetium 99m-labeled formulation of mometasone furoate administered by hydrofluoroalkane 227 metered-dose inhaler. *Clin Ther* 2000; 22: 1483-1493. 20. Mostgaard G, Siersted HC, Hansen HS i wsp. Reduced forced expiratory flow in schoolchildren with respiratory symptoms: the Odense Schoolchild Study. *Respir Med* 1997; 91: 443-448. 21. Berhane K, McConnell R, Gilliland F i wsp. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1723-1730. 22. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL i wsp. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-1258. 23. Cohen H, Douma WR, ten Hacken NH i wsp. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213-1220. 24. Global Strategy for the Diagnosis and Treatment of Asthma in Children 5 Years and Younger 2009. <http://www.ginasthma.org>.

Zamknij

Drukuj