

Glikokortykosteroidy donosowe w terapii ANN – podobieństwa i różnice

Dr hab. n. med., prof. UM
Andrzej Emeryk^{1, 2}

Dr n. med.
Małgorzata Bartkowiak-Emeryk³

¹ Katedra i Zakład
Pielęgniarstwa Pediatricznego
UM w Lublinie
Kierownik:
Dr hab. n. med.
prof. UM Andrzej Emeryk

² Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii Dziecięcej, UM
w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Ewa Tuskiewicz-Misztal

³ Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej,
UM w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek
Roliński

T E R A P I A

Nasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis – similarities and differences

S U M M A R Y

Intranasal glucocorticosteroids (GKS_n) are the most efficacy drugs in the treatment for allergic rhinitis. GKS_n are strong controlled main nasal symptoms: sneezing, nasal itching, rhinorrhoea in patients with seasonal or chronic allergic rhinitis. These drugs also improved nasal blocking, smell and improve quality of life. The most frequently reported locally adverse events are: nasal burning, soreness and dryness, sneezing, nasal bleeding, nasal septal ulceration or perforation. The most important systemic adverse events are: growth suppression and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Fluticasone furoate, fluticasone propionate and mometasone furoate seem to be the safest intranasal glucocorticosteroids due to their low nasal and oral bioavailability.

Glikokortykosteroidy donosowe (GKS_d) są najefektywniejszymi lekami w terapii alergicznego nieżytu nosa. Silnie wpływają na zasadnicze objawy choroby: kichanie, świąd nosa, wyciek wodnisty z nosa w okresowych (sezonowych) oraz przewlekłych postaciach alergicznego nieżytu nosa. W sposób istotny poprawiają także zaburzenia w drożności nosa oraz zaburzenia węchu i jakość życia chorych. Najczęstsze miejscowych objawów ubocznych GKS_d, to: pieczenie, świąd, kichanie, wysychanie śluzówki, krwawienie z nosa, owrzodzenie i perforacja przegrody nosa. Wśród objawów ogólnoustrojowych najważniejsze to: zahamowanie tempa wzrastania dzieci oraz supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Do najbardziej bezpiecznych GKS_d należą preparaty o bardzo małej biodostępności nosowej

i doustnej, takie jak: flutykazonu furoinian, propionian flutykazonu oraz pirośluzan mometazonu.

Emeryk A.: Glikokortykosteroidy donosowe w terapii alergicznego nieżyty nosa – podobieństwa i różnice. Alergia, 2009, 1: 5-9

Od zapalenia alergicznego do symptomów ANN

Celem artykułu jest przegląd aktualnie dostępnych glikokortykosteroidów donosowych (GKSd) stosowanych w terapii alergicznego nieżyty nosa (ANN) u dorosłych i u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem najnowszego GKSd jakim jest flutykazonu furoinian (FF).

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest procesem zapalnym, najczęściej IgE-zależnym wywołanym działaniem alergenów środowiskowych, objawiający się obecnością komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej, w przebiegu którego pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów (trwających co najmniej 1 godzinę dziennie przez co najmniej 2 kolejne dni): wydzielina nosowa, świąd nosa, kichanie, zatkanie nosa (1, 2). Objawy te ustępują samoistnie lub pod wpływem właściwego leczenia (3). Rzadziej spotykane objawy ANN, choć występujące dość często u dzieci, to: świąd podniebienia, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie, nocny kaszel, chrapanie, bruzda poprzeczna w 1/3 dolnej części nosa, chrząkanie, oddychanie ustami inne (4).

Podłożem wymienionych objawów jest wczesna i późna reakcja alergiczna, w wyniku której dochodzi do ostrego i przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa (ryc. 1 - za zgodą prof. Bolesława Samolińskiego).

Blisko 75% chorych na ANN towarzyszą stale lub okresowo objawy oczne, w znacznym stopniu pogarszające i tak już upośledzoną jakość życia pacjentów (5). Często to właśnie uciążliwość objawów ocznych (świąd i pieczenie oczu, zaczerwienie i obrzęk spojówek, łzawienie, zaburzenia widzenia) określanych razem z objawami nosowymi jako rhinoconjunctivitis skłania chorego do skorzystania z pomocy lekarskiej (6).

Od kilku lat ANN dzieli się na: okresowy (ANN_o) oraz przewlekły (ANN_p):

- w tym pierwszym objawy choroby trwają krócej niż 4 dni w tygodniu lub poniżej 1 miesiąca w roku
- w drugiej postaci ANN chory prezentuje objawy ≥ 4 dni w tygodniu i ≥ 1 miesiąc w roku.

Każda z tych postaci może mieć przebieg kliniczny łagodny albo umiarkowany/ciężki, a kryterium podziału jest niekorzystny wpływ choroby na codzienną aktywność, uprawianie sportu, uczęszczanie do szkoły/pracy, sen oraz zgłaszana przez pacjenta konieczność terapii (7).

Podstawy farmakoterapii ANN

Podstawą racjonalnego postępowania w ANN jest poznanie etiologii, patogenezы i symptomatologii tej choroby.

Aktualnie wyróżnia się cztery zasadnicze sposoby postępowania u chorych na ANN, które często należy prowadzić jednocześnie (2, 3):

1. edukacja chorych (w przypadku dzieci także ich opiekunów)
2. karencja alergenowa i unikanie czynników drażniących
3. farmakoterapia
4. immunoterapia alergenowa.

Tabela 1 Najważniejsze grupy leków w terapii ANN wraz z ich wpływem na objawy nosowe i oczne w warunkach naturalnej ekspozycji

Grupa leków	Objawy ANN					
	Kichanie	Świąd	Wyciek wodnisty	Blokada nosa	Zaburzenie Węchu	Redukcja objawów ocznych
Kromony IN	+	+	+	+/-	-	-
Leki antyhistaminowe PO	++	+++	++	+/-	-	++
Leki	++	+++	++	+	-	-

antyhistaminowe IN						
Bromek ipratropium IN	-	-	+++	-	-	-
alfa-sympatykomimetyki IN	-	-	-	++	+/-	-
alfa-sympatykomimetyki PO	-	-	-	+	-	+/-
Leki antyleukotrienowe PO	+	+	++	++	+	++
Glikokortykosteroidy IN	+++	++	+++	++	+	++
Glikokortykosteroidy PO	+++	++	+++	++	+	+++
Anty-IgE	++	++	++	++	?	++
Roztwory soli	+	+	+	?	?	-

IN – leki podawane donosowo, PO – leki podawane doustnie, (-) – brak wpływu, (+/-) – wpływ wątpliwy, (+) – wpływ niewielki, (++) – wpływ wyraźny, (+++) – wpływ b. silny, (?) – brak danych

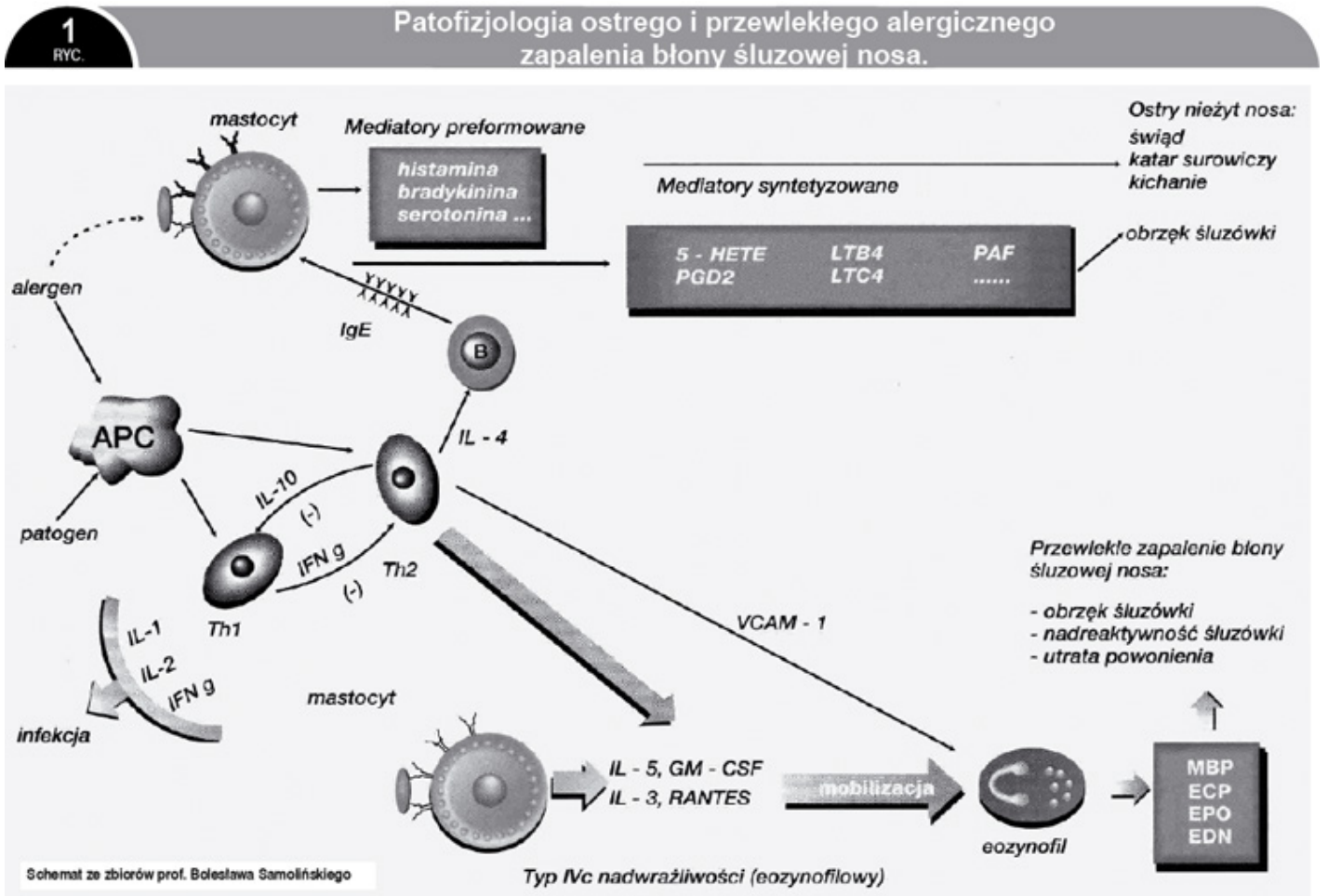
W farmakoterapii ANN stosuje się różne grupy leków, łącząc je ze sobą u niektórych chorych wg kryteriów zalecanych przez obowiązujące konsensusy diagnostyczno-terapeutyczne. Najważniejsze grupy leków, to: leki przeciwhistaminowe (LP – doustne, donosowe), kromony, GKS (donosowe, doustne), leki antyleukotrienowe (ALTR), bromek ipratropium, α -sympatykomimetyki (donosowe, doustne), roztwory soli, p-ciała anty-IgE. Wpływ poszczególnych grup leków na objawy ANN i towarzyszące objawy oczne jest bardzo zróżnicowany, co pokazano w tabeli I (1, 2, 3, 8).

Jak wynika z tabeli I, jedynie leki przeciwzapalne (GKS - bardzo silnie, ALTR - słabo) zmniejszają wszystkie objawy ANN i towarzyszące tej chorobie objawy oczne. LP doustne kontrolują bardzo silnie podstawowe objawy ANN, także objawy oczne. Pozostałe grupy leków albo redukują tylko niektóre objawy nosowe (zwłaszcza bromek ipratropium, kromony, α -sympatykomimetyki) albo nie mają wpływu na objawy oczne (LP donosowe, roztwory soli, α -sympatykomimetyki). W chwili obecnej jedynie immunoterapia alergenowa (podskórna i podjęzykowa) oraz stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-IgE (u dzieci > 12 r. ż.) są uznanymi metodami leczenia przyczynowego ANN (3). Leczenie objawowe ma na celu zmniejszenie lub usunięcie dolegliwości występujących u chorych na różne postaci ANN, w tym także objawów ocznych. Od wielu lat wiadomo, że największe znaczenie w praktyce mają tutaj LP II generacji (doustne, donosowe, dospojówkowe) oraz leki obkurczające błonę śluzową nosa (należy pamiętać o krótkim okresie ich stosowania ze względu na objawy uboczne).

Dobór określonych opcji farmakologicznych dla danego chorego zależy w największym stopniu od postaci i ciężkości klinicznej ANN oraz dostępności leków na rynku. Innym, ważnym elementem w strategii doboru terapii jest wiek chorego (dzieci) oraz akceptacja i satysfakcja z terapii przez pacjenta (młodzież i dorośli) (9). Aktualnie obowiązujące algorytmy terapeutyczne ANN zawiera dokument ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) opublikowany w 2008 r. (3).

Efektywność kliniczna glikokortykosteroidów donosowych

Glikokortykosteroidy donosowe (GKSd) wprowadzono do terapii ANN pod koniec lat 60-tych ubiegłego wieku. Pierwsze preparaty (deksametazon i beklometazon) stosowano początkowo w postaci kropli, a po kilku latach aerozoli donosowych (10, 11). Konieczność ograniczenia znanych od wielu lat niepożądanych działań systemowych występujących przy kortykosterydoterapii doustnej czy parenteralnej doprowadziła do wdrożenia różnych form GKSd. Krokami milowymi w rozwoju GKSd było pojawienie się takich leków, jak: dwupropionian beklometazonu (DPB)(1972 r.), flunizolid (F)(1975 r.), a następnie na początku lat 80 - tych ubiegłego stulecia budesonid (BUD) (12, 13, 14, 15). Przed blisko 20 laty weszły na rynek nowsze leki: acetonid triamcinolonu (AT)(1990 r.), propionian flutikazonu (PF)(1990-91 r.) i pirośluzan mometazonu (PM)(1992 r.). W ostatniej dekadzie dostępny stał się cyklozonid (CIC)(1999-



2000 r.) oraz flutykazonu furoinian (FF)(2008) (16, 17, 18, 19).

GKSd wpływają w wieloraki sposób na proces zapalny w błonie śluzowej nosa u chorych na ANN. Między innymi, hamują rekrutację i napływ do miejsca zapalenia najważniejszych komórek biorących udział w zapaleniu alergicznym, hamują silnie wydzielanie wielu mediatorów pozapalnych, szczególnie w późnej fazie odpowiedzi zapalnej związanej z eozynofilami (20). Kompleksowe działanie GKSd na przebieg zapalenia prowadzi do zahamowania wczesnej (słabo) i późnej (b. silnie) reakcji alergicznej toczącej się w błonie śluzowej nosa (21).

Tabela 2 Wybrane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne GKSd.

Lek	Względne powinowactwo do receptora GKS *	Wiązanie z białkami osocza (%)	Całkowity klirens systemowy (L/godz.)	Biodostępność z p. pokarmowego (% dawki podanej)	Biodostępność systemowa (% dawki podanej)
AT	233	71	37	23	46
DBP	1345	87	230	15-20	44
BUD	855	88	84	6-11	33
des-CIC	1212	99	228	<1	< 0,1
F	177	80	58	7-20	49
PM	2244	(-)	54	1-11	< 0,1
PF	1775	90	66-90	<1	2
FF	2989	99	(-)	<1	0,5

* przy założeniu dla dexametazonu = 100, (-) – brak danych

Te właściwości GKSd decydują o tym, iż te leki stanowią nadal grupę najsilniejszych leków przeciwzapalnych dostępnych aktualnie w leczeniu ANN. Udowodniono bowiem jednoznacznie, że GKSd zmniejszają silnie zasadnicze objawy ANN, takie jak: kichanie, świąd nosa, wyciek wodnisty z nosa

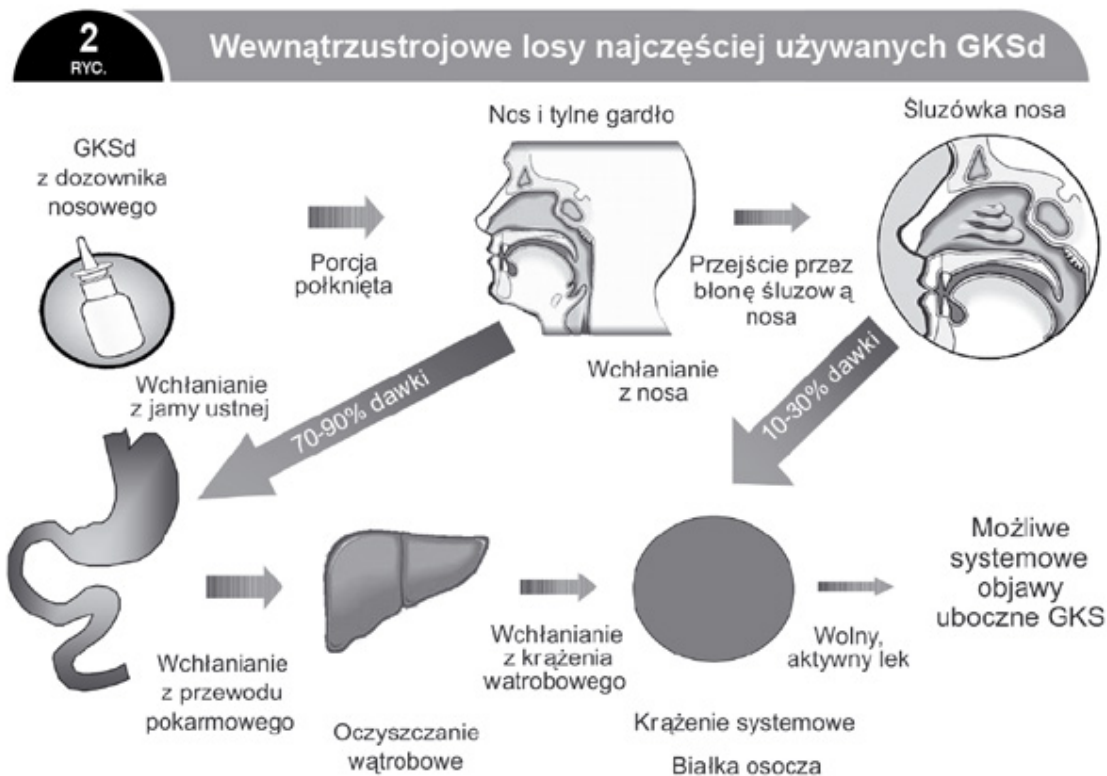
w okresowych (sezonowych) oraz przewlekłych postaciach tej choroby (2).

W sposób istotny poprawiają także odczuwanie niedrożności (zatkanie) nosa oraz zaburzenia węchu (1, 8) (tabela I).

Wpływają też korzystnie na inne zaburzone lub zmienione funkcje nosa, poprawiając również jakość życia chorych na ANN (2, 22, 23).

W wielu badaniach wykazano, że GKSd zmniejszają nie tylko

subiektywne objawy ANN, ale też wpływają na obiektywne wskaźniki drożności nosa u dzieci i dorosłych. Między innymi wykazano, że leki te hamują wzrost oporu dróg nosowych w sezonie pylenia traw u dzieci chorych na sezonowy ANN (24), zwiększają bardzo szybko nosowy szczytowy przepływ wdechowy (NPIF) u chorych na pyłkowy ANN (25). U chorych z przewlekłym ANN również poprawiają istotnie poranne i wieczorne wartości NPIF (26), zwiększają też powierzchnię przekroju poprzecznego nosa ocenianą metodą rymetrii akustycznej u chorych na całoroczny ANN (27).



W świetle obowiązujących zasad leczenia ANN GKSd są jeszcze nadal lekami raczej drugiego rzutu (po LP II generacji), aczkolwiek są to preparaty najskuteczniejsze w terapii ANN, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Korzyści ze stosowania GKSd odnoszą przede wszystkim chorzy z ANN przebiegającym z ciężką obturacją nosa (8). Już metaanalizy z przed ponad 10 lat wykazały jednoznacznie przewagę w skuteczności klinicznej GKSd nad preparatami przeciwhistaminowymi I i II generacji w terapii ANN (28, 29).

Wg ARIA 2008 GKSd zalecane są obecnie w (3):

- ANN okresowym umiarkowanym/ciężkim (jako lek alternatywny)
- ANN przewlekłym łagodnym (jako lek alternatywny)
- ANN przewlekłym umiarkowanym/ciężkim (jako lek z wyboru)

Właściwości farmakologiczne glikokortykosteroidów donosowych

Każdy GKSd posiada specyficzne właściwości, które determinują jego profil farmakokinetyczny oraz jego aktywność farmakodynamiczną. Suma tych właściwości decyduje o różnych efektach klinicznych poszczególnych GKSd. Dotyczy to zarówno efektywności wpływu na objawy ANN, jak i zakresu bezpieczeństwa miejscowego i systemowego danego leku (21), choć dane na ten temat nie są jednoznaczne (30).

Najważniejsze cechy GKSd wpływające na ich efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania, to (31):

- powinowactwo do receptora GKS (rGKS)(związane z „siłą” działania leku),
- stopień wiązania z białkami osocza,
- całkowity klirens systemowy,
- objętość dystrybucji,

- lipofilność
- biodostępność.

Tabela 3 Profil tolerancji i bezpieczeństwa FF u dzieci z ANN

	Placebo (n=429)	FF 55µg (n=369)	FF 110µg (n=426)
Jakiegokolwiek objawy niepożądane, n (%)	157 (37)	158 (43)	174 (41)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	13 (3)	10 (3)	5 (1)
Działania niepożądane związane z lekiem	31 (7)	33 (9)	26 (6)
Typowe działania niepożądane			
Ból głowy	30 (7)	28 (8)	32 (8)
Krwawienie z nosa	19 (4)	17 (5)	17 (4)
Bóle zatok	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
Owrzodzenie przegrody nosa	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
Owrzodzenie nosa	1 (<1)	0 (0)	3 (<1)
Nieżyt nosa i gardła	21 (5)	20 (5)	21 (5)
Gorączka	7 (2)	17 (5)	19 (4)
Kaszel	12 (3)	12 (3)	16 (4)

Powinowactwo do rGKS

Wybrane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne aktualnie dostępnych GKSd przedstawiono w tabeli II (31-42). Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli II najsilniejsze powinowactwo do rGKS posiada FF, nieco mniejsze PM, a pozostałe leki odbiegają już znacznie od FF. Oznacza to, iż istnieje możliwość zastosowania mniejszej dawki FF w porównaniu do PF czy BUD w celu uzyskania podobnego efektu klinicznego. Badania kliniczne potwierdziły powyższe założenia – najmniejsza dawka skuteczna i zarejestrowana FF to 27,5 µg, podczas gdy PF czy BUD – 50 µg.

Selektywność wobec rGKS

Inną ważną cechą każdego GKSd jest selektywność wobec rGKS. I w tym wypadku FF cechuje się największą selektywnością spośród omawianych GKSd. Współczynnik selektywności dla FF (aktywność GKS do rGKS vs. aktywność GKS wobec receptora mineralokortykosterydowego) wynosi ok. 850, podczas gdy dla PF ok. 585, PM ok. 18, a BUD ok. 9 (42). Wysoka selektywność warunkuje niskie ryzyko działań ubocznych leku związanych z aktywacją innych receptorów, niż rGKS.

Lipofilność

Z kolei lipofilność jest ważnym determinantem rozpuszczalności leku, a tylko rozpuszczony lek może przejść przez błonę komórki i wywrzeć swoje działanie. Związki o większej lipofilności przenikają szybciej przez błonę śluzową i pozostają dłużej w tkankach nosa, co zwiększa szansę na większy efekt kliniczny leku (43). Jednakże duża lipofilność GKSd może się łączyć ze zwiększonym ryzykiem miejscowych działań ubocznych. Stąd też idealnym rozwiązaniem jest lek o dużej lipofilności, bardzo małej absorpcji systemowej i dużym klirensie systemowym (21). Największą lipofilność wykazują: PM, CIC, FF oraz PF, znacznie mniejszą (w kolejności od największej do najmniejszej): DPB, BUD, AT i F (43, 44).

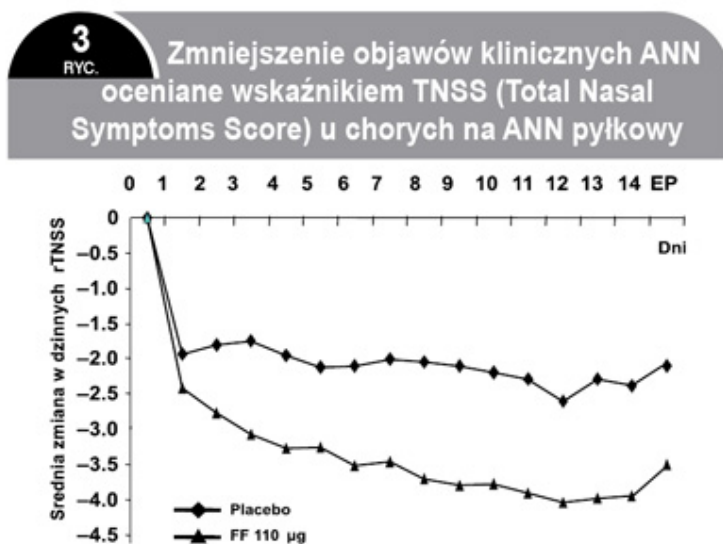
Biodostępność systemowa

Innym ważnym parametrem w aspekcie bezpieczeństwa systemowego GKSd jest biodostępność systemowa. Składa się na nią biodostępność z nosa oraz biodostępność z przewodu pokarmowego. I pod

względem tych cech poszczególne GKSd znacznie się różnią od siebie (tabela II). Aby zrozumieć różne aspekty biodostępności systemowej GKSd trzeba przeanalizować losy GKSd w ustroju. Ułatwi to schemat przedstawiony na ryc. 1 (45) w modyfikacji własnej). Większość leku podanego donosowo (70-90% dawki podanej) zostaje połknięta i trafia do wątroby. Pozostała część trafia do tkanek nosa (10-30%), gdzie wywiera swoje pożądane działanie kliniczne i skąd jest resorbowana do krążenia systemowego. Tam, w zależności od stopnia wiązania z białkami osocza pozostaje frakcja wolnego GKS, od której zależą ewentualne systemowe objawy uboczne. Należy przy tym pamiętać, że z niektórych GKSd w wyniku metabolizmu wątrobowego powstają aktywne metabolity zwiększające pulę wolnego leku we krwi. Dotyczy to DPB, PM i BUD. Ten efekt nie zachodzi w przypadku CIC, PF i FF, co jest korzystne z punktu widzenia bezpieczeństwa systemowego GKS (19, 21, 31).

Najmniejszą biodostępność systemową z pośród dostępnych GKSd wykazują: CIC, PM, PF i FF. Waha się ona od poniżej 0,1% do 2,0% dawki podanej.

Podsumowując, im większa jest biodostępność systemowa (będąca sumą biodostępności nosowej i doustnej) danego GKSd, tym jego wpływy systemowe (i ogólnoustrojowe efekty uboczne) mogą być większe, choć nie jest to jedyny czynnik decydujący o wystąpieniu ogólnoustrojowych efektów ubocznych. Oznacza to, iż chorzy leczeni GKSd o bardzo niskiej biodostępności systemowej powinni wykazywać mniejsze, niż w przypadku innych GKSd uboczne działania systemowe, co jest szczególnie istotne w terapii ANN u dzieci.



Flutykazonu furoinian – najnowszy GKSd

Od blisko roku jest dostępny flutykazonu furoinian (FF), najnowszy GKSd zarejestrowany do terapii ANN u dzieci (w Polsce od 6 r. ż., w USA powyżej 2 r. ż.) i dorosłych. Prace nad jego syntezą i wprowadzeniem na rynek trwały od 2000 roku. Lek cechuje się niepowtarzalnymi własnościami farmakologicznymi, zbliżając się do „idealnego GKSd”.

Najważniejsze cechy, to: bardzo wysokie powinowactwo do rGKS, bardzo wysoka selektywność do rGKS, długi czas pozostawania w tkankach nosa, bardzo niska biodostępność systemowa, prawie całkowita eliminacja po pierwszym przejściu przez wątrobę, a także bardzo wysoki stopień wiązania z białkami osocza (21).

Te właściwości predysponują FF do miejscowego zastosowania w chorobach zapalnych dróg oddechowych (42). Wysoka efektywność kliniczna FF stosowanego w różnych postaciach ANN została potwierdzona zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (46-49).

FF działa bardzo szybko, gdyż już po pierwszej dobie leczenia zaobserwowano zmniejszenie natężenia objawów klinicznych u chorych na alergiczny pyłkowy nieżyt nosa. Maksymalny efekt w tej grupie chorych pojawia się po 10-12 dniach terapii (ryc.2)(50).

Już od połowy lat 80-tych ubiegłego stulecia sugerowano możliwość korzystnego wpływu GKSd na objawy oczne u chorych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (rhinoconjunctivitis)(51), choć mechanizm tego wpływu pozostaje nadal nie do końca poznany. Niektóre GKSd, w tym szczególnie FF w krótkim czasie od ich aplikacji zmniejszają podstawowe objawy alergicznego zapalenia spojówek towarzyszące chorym na pyłkowy ANN (52). W jednym z badań ustalono, że łzawienie zmniejsza się istotnie statystycznie już w 2 dobie, a świąd oczu i ich zaczerwienie w 4 dobie terapii (53).

Pamiętając o wysokiej efektywności klinicznej GKSd nie można zapominać o ich bezpieczeństwie: zawsze należy rozważyć korzyści, jak i możliwe skutki uboczne GKSd. W przypadku GKSd bezpieczeństwo terapii jest co najmniej tak samo ważne, jak efektywność. Wszystkie dostępne badania potwierdzają dobrą

tolerancję i wysokie bezpieczeństwo miejscowe FF zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży. Podsumowanie wielu badań przedstawił ostatnio Giavina-Bioanchi P i wsp. (54). W tabeli III ukazano jako przykład wyniki zbiorcze 3 badań nad tolerancją i bezpieczeństwem miejscowym FF u dzieci leczonych z powodu ANN (55).

Zgłaszane przez chorych i obserwowane przez badaczy objawy i zaburzenia występowały z podobną częstością w grupach leczonych mniejszą FF (55 µg/dobę) lub większą dawką FF (110 µg/dobę), jak w grupie otrzymującej placebo ($p > 0,05$).

Najważniejsze uboczne skutki systemowe wynikające z przewlekłego stosowania GKSd, to: zahamowanie tempa wzrastania dzieci oraz supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN). Dotychczas przeprowadzone i opublikowane badania nie wykazały niekorzystnego wpływu FF na funkcję osi PPN zarówno u dorosłych (56), jak i u dzieci w wieku 2-11 lat (57). W przypadku wzrastania u dzieci dysponujemy jedynie badaniem oceniającym krótkoterminowy wpływ FF. Ocena knemometryczna wzrastania kości podudzia nie wykazała zahamowania wzrastania u dzieci leczonych FF przez okres 2 tygodni (58). □

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)