

# Przypadek z Kliniki Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi

Prof. dr hab. n. med.  
**Paweł Górski**

Kierownik  
Kliniki Pneumonologii  
i Alergologii Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi

T E R A P I A

## Case from the Department of Pneumology&Allergy of Medical University of Lodz, Poland

### S U M M A R Y

**A woman suffering from severe asthma effectively treated with ciclesonide and formoterol both permanently and during acute asthma**

**A woman with severe, uncontrolled asthma was treated unsuccessfully with monotherapy with the use of prednisone. Fluticasone and formoterol occurred ineffective as controllers, though a dose of prednisone was diminished. In next 3 months ciclesonide in the dose of 960 micrograms/day with formoterol cause asthma to be fully controlled. An acute, severe attack was also stopped with the use of both inhaled agents. The author analyses the management in both persistent and acute asthma.**

**Chora na astmę ciężką skutecznie była leczona cyklezonidem i formoterolem zarówno przewlekłe jak i podczas napadu duszności. Chora na astmę ciężką (źle kontrolowaną) leczona przez lekarza opieki podstawowej wyłącznie za pomocą prednizonu. Początkowo terapia prednizonem, flutykazonem i formoterolem nie spowodowała poprawy kontroli astmy, choć udało się w ten sposób obniżyć dawkę kortykosteroidu systemowego. W ciągu 3 miesięcy terapii cyklezonidem w dawce 960 µg i formoterolem udało się całkowicie odstawić prednizon i uzyskać pełną kontrolę astmy. Chora przerwała ciężki napad astmy za pomocą formoterolu i wysokich dawek cyklezonidu. Autor dokonuje analizy terapii przewlekłej oraz przerwania duszności za pomocą obu leków.**

Górski P.: Przypadek z Kliniki Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi. *Alergia*, 2008, 1: 23-27

## Opis przypadku

Kobieta lat 37 chorująca na astmę od 6 lat. Przebieg choroby odpowiadał typowi astmy ciężkiej. Stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne, nieżyt nosa o ciężkim przebiegu. Chora od początku choroby leczona przez lekarza opieki podstawowej doustnymi kortykosteroidami na ogół w dawkach 10-15 mg prednizonu dziennie. Podczas pierwszego roku terapii pod opieką autora doniesienia udało się obniżyć dawkę przeciętną kortykosteroidów systemowych do 5mg za pomocą ciągłej terapii flutykazonem w dawce 1000 mg/d, zmiennych dawek formoterolu w turbuhalerze, systematycznej terapii nieżyty nosa za pomocą feksofenadyny i flutykazonu podawanego

zarówno stale w dawce 100-200 µg/d jak i okresowego wspomaganie preparatem flutykazonu głębokiej penetracji. Obniżenie dawki prednizonu nie spowodowało pogorszenia w zakresie objawów dziennych lub nocnych, tolerancji wysiłku, parametrów wentylacyjnych. Nie stwierdzono jednakże istotnej poprawy stopnia kontroli astmy. W ostatnim roku zmieniono zalecenia. Chora otrzymała cyklezonid początkowo w stałej dawce 640 µg na dobę raz dziennie a następnie 2 razy dziennie po 480 µg. Utrzymano leczenie formoterolem i terapię nieżyty nosa w uprzedniej formie. W 3 miesiącu obserwacji zaobserwowano radykalną poprawę, co dało podstawę do oceny stopnia kontroli jako pełny. Podjęto próbę odstawienia kortykosteroidów o działaniu systemowym zakończoną sukcesem w ciągu dwóch miesięcy. W ostatnim miesiącu chora doznała napadu duszności podczas wyjazdu do jednego z krajów arabskich. Z opisu można wnioskować, że napad należało uznać za ciężki. Nie mogąc liczyć na interwencję służb medycznych zastosowała formoterol w dawce 27 µg oraz cyklezonid w dawce 1760 µg w ciągu kilkunastu minut. Zaobserwowała poprawę po około 30 minutach, a całkowite ustąpienie duszności po 2 godzinach. Obecnie otrzymuje cyklezonid w zmiennej dawce 2 razy 320 do 2 razy 640 µg na dobę, formoterol 2 razy dziennie po 9 µg oraz leki na nieżyt nosa jak wyżej. Stopień kontroli astmy od czasu opisanego epizodu pełny.

## Dyskusja

Historia wziewnych kortykosteroidów (WKS) liczy 35 lat (1). Leki te znalazły zastosowanie we wszystkich rodzajach przewlekłej astmy zastępując u większości chorych terapię systemową. Leki doustne okazują się nadal przydatne w nielicznych przypadkach ciężkiej astmy, a także podczas zaostrzeń postaci łagodniejszych. U chorych na ciężką astmę stosuje się na ogół wysokie dawki WKS celem poprawy stopnia kontroli choroby, a ponadto zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów. Niezbędnym wspomaganie na drodze do tych celów są długodziałające leki β-agonistyczne takie jak salmeterol lub formoterol. Istotne znaczenia ma także jednoczesna terapia nieżyty nosa. Dostępne do niedawna WKS aplikowano w tych przypadkach w dawkach definiowanych przez międzynarodowe gremia opiniotwórcze jako wysokie (2).

## Powikłania

W dawkach umiarkowanych beklometazon, budezonid i flutykazon nie wywierają depresyjnego wpływu na oś przysadkowo-nadnerczową. Pozostałe potencjalne, ogólne objawy niepożądane ujawniają się dopiero po kilkudziesięciu latach stosowania i tylko u niektórych chorych. Opisywano zatem wpływ na osteoporozę, zaćmę, jaskrę w grupach ryzyka na przykład u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Nieco więcej takich działań może pojawić się u dzieci, gdzie obserwuje się zaburzenie linearności wzrostu. Warto przy tym wspomnieć, że po pierwsze ostateczny wzrost dzieci chorych nie odbiega od normy, zaś, co najważniejsze, alternatywę dla WKS stanowią wyłącznie kortykosteroidy doustne o nieporównywalnie większych i groźniejszych działaniach niepożądanych. U niewielkiego odsetka, choć według niektórych autorów aż u 10% przewlekłe traktowanych WKS rozwija się chrypka na szczęście wyjątkowo tylko będąca następstwem miopatii głosni, a ponadto moniliaza górnych dróg oddechowych (3).

## Analiza poprawności leczenia przewlekłego

W kontekście możliwości poprawy kontroli astmy i zmniejszenia ekspresji objawów niepożądanych za pomocą WKS leczenie chorej poza ośrodkiem specjalistycznym budzi zastrzeżenia. Uznano, że prednizon powinien być jedynym lekiem przeciwzapalnym. Nie wykorzystano szansy obniżenia dawki poprzez łączne zastosowanie WKS, długodziałającego β-agonisty, prednizonu.

## WKS a prednizon

W licznych badaniach wykazano efekt oszczędzający WKS w stosunku do kortykosteroidów o działaniu systemowym(4,5).

Budezonid i flutykazon nie tylko umożliwiają zmniejszenie dawki prednizonu, ale wydłużają okres wolny od tego leku u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką. Wątpliwości budzi jednak minimalna dawka efektywna pod tym względem, a także sposób jej ustalania na tle redukcji dawki steroidu systemowego. Fish zaproponował sposób oparty o ogólne kryteria kontroli astmy, choć w badaniu z zastosowaniem wziewnego mometazonu oparł się o kryteria różniące się od zaleceń międzynarodowych (6). Autor podkreśla jednak potrzebę jednoczesnej oceny ogólnej zdrowia każdego chorego, u którego aplikowano systemowy steroid przez dłuższy czas. Nelson uzyskał efekt oszczędzający poprzez podawanie tej samej dawki flutykazonu u wszystkich chorych przez dwa tygodnie. W innym badaniu ten sam autor osiągnął cel za pomocą wzrastającej dawki budezonidu (4,5).

Flutykazon w dobowej dawce 1000 µg okazał się lekiem niewątpliwie skutecznym, skoro uzyskano obniżenie dawki steroidu systemowego. Wielu autorów obserwowało wpływ flutykazonu w dawce wyższej niż 800 µg na oś przysadkowo-nadnerczową. Zapewne monitorowanie tej osi usprawniło by terapię w indywidualnych przypadkach szczególnie u osób, u których z założenia występuje jej niepełnowartościowość, jak to ma miejsce u chorej poddanej wieloletniemu działaniu prednizonu.

W praktyce jednak posługujemy się wyłącznie oceną kliniczną objawów ogólnych takich jak: osłabienie, bóle kostne i mięśniowe, apatia, zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego.

W celu oceny kontroli astmy należało by wykorzystać wprowadzony z powodzeniem nie tylko w Polsce test kontroli astmy (ACT).

## Badanie SMART

Zastosowanie długodziałającego  $\beta$ -agonisty pozwala na dodatkowe obniżenie dawki doustnego steroidu ze względu na niebudzący najmniejszej wątpliwości wpływ na kontrolę astmy. Wiele niejasności powstało jednak wokół badania SMART, a także opublikowanej wkrótce potem metaanalizy (7,8). Sugerowano w nich możliwość zwiększenia liczby zgonów u astmatyków poddawanych przewlekłej terapii długodziałającym  $\beta$ -agonistą. W ocenie wniosków z tych badań warto uwzględnić następujące fakty:

1. Do badania SMART w toku randomizacji zakwalifikowano 26.355 osób pochodzących z 6.163 ośrodków medycznych w USA. Osobom tym podawano salmeterol w inhalatorze MDI w dawce 42 µg lub placebo. Zaletą jest niewątpliwie liczba chorych, ale wadą, zresztą trudną do uniknięcia, sposób kontroli przez telefon!
2. Przyczyny zgonów analizowała niezależna instytucja nie informowana uprzednie o sposobie terapii. To jest niewątpliwa zaleta metodyki badania.
3. Założeniem pracy było nie wkroczenie w dotychczasowe postępowanie, a lek lub placebo dodawano do terapii, o ile chory dotychczas nie przyjmował długodziałających  $\beta$ -agonistów. Można zatem przyjąć, że leczenie sprzed randomizacji nie różniło się od leczenia w momencie przerwania badania z wyjątkiem salmeterolu lub placebo.
4. W ciągu 12 miesięcy poprzedzających randomizację 26 % czarnych Amerykanów korzystało z pomocy oddziału ratunkowego wobec 6 % białych, czarni byli znacznie częściej hospitalizowani, intubowani z powodu astmy, mieli częściej objawy nocne, ich PEFr był niższy. Byli zatem na pewno ciężej chorzy niż biali,

- a przy tym tylko 38% Afroamerykanów stosowało wziewne kortykosteroidy, podczas gdy 49 % białych leczono stale w ten sposób.
5. W całej populacji nie zarejestrowano różnic wśród leczonych salmeterolem lub placebo w ciągu pierwszych 28 tygodni, ale w momencie przerwania badania wynik był następujący: 13 zgonów z powodu astmy i 37 zgonów (razem 50) w przebiegu astmy u leczonych salmeterolem oraz 3 zgony z powodu astmy i 22 zgony (razem 25) w przebiegu astmy u traktowanych placebo.
  6. Wśród białych stwierdzono 29 zgonów u stosujących salmeterol i 22 u przyjmujących placebo, przy czym tylko 17 zgonów oceniono jako związane z astmą w grupie salmeterol i 16 w grupie placebo (różnice nieistotne)
  7. Wśród Afroamerykanów 19 zgonów uznano za związane z astmą wśród leczonych salmeterolem, a 4 wśród traktowanych placebo.
  8. Analiza post hoc wykazała, że zgony wśród stosujących salmeterol i nie zażywających kortykosteroidów były częstsze niż u nie zażywających kortykosteroidów i traktowanych placebo. Wagę tej obserwacji osłabia jednak fakt, że oceny post hoc nie udało się wykonać w sposób wyczerpujący. Warto jednak zapamiętać, że spośród 7 zgonów białych z grupy „salmeterol”, które udało się poddać stosownej analizie 5 osób nie zażywało kortykosteroidów, zaś spośród 8 czarnych 4 nie zażywało tych leków.
  9. Dane z badania SMART dotyczą tylko jednego z  $\beta$ -agonistów. Nie uwzględnia się faktów takich jak: odmienne wiązanie z receptorem, różna kinetyka poszczególnych stereoizomerów zastosowanych w mieszaninie racemicznej, możliwy wpływ polimorfizmu na odpowiedź na  $\beta$ -agonistę w populacji czarnych Amerykanów, o czym pisze Tattersfield (Am J Respir Crit Care Med. 2006, 173, 519).

Salpeter i wsp. poddali analizie 19 badań u 33 826 chorych. Średni czas obserwacji wynosił 6 miesięcy (3-12), wiek badanych 37,2+ 5,7 lat, 15% stanowili Afroamerykanie. Tylko 53,9% spośród analizowanych przypadków leczono równocześnie kortykosteroidami !!!

Stwierdzono:

1. Względne ryzyko zaostrzeń 2,1
2. Ryzyko hospitalizacji u dorosłych 2,0 zaś u dzieci 3,9
3. Ataki astmy zagrażające życiu 1,8
4. Ryzyko zgonu 3,5
5. Połowa obserwowanych leczona była niezgodnie z zasadami sztuki
6. Nie podano, czy rzeczywiście leczeni przeciwzapalnie mogą odpowiadać tak źle, jak otrzymujący  $\beta$ -agonistami w monoterapii
7. Ryzyko zgonu w sumie bardzo niewielkie

Krytycy długodziałających  $\beta$ -agonistów cytują często badanie brytyjskie Castle opublikowane w roku 1993 (BMJ 1993, 306, 1034) na podstawie danych z lat 1990-1991. Jak wiadomo, ten okres obserwacji pokrywa się dokładnie z wynikami badań kanadyjskich i nowozelandzkich, w których stwierdzono zgony u stosujących fenoterol, bez odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego. Wyrywkowe dane z nielicznych badań rynkowych z tego okresu pokazują, że liczba stosujących kortykosteroidy wziewne nie przekraczała wówczas 18 %. Warto też zwrócić uwagę, że liczba zgonów u astmatyków leczonych salmeterolem w badaniu SMART wyniosła 1,22/ 1000/ rok, podczas gdy w badaniu Castla 2,32 1000/rok.

## Kortykosteroidy wziewne i $\beta$ -agoniści

Za potrzebą, a raczej koniecznością łącznego stosowania kortykosteroidów wziewnych i  $\beta$ -agonistów przemawiają następujące fakty

1. Metaanaliza 12 badań u 4576 osób dokonana przez Masoli, Holta i Beasley (Thorax 2005) dotyczyła astmatyków przyjmujących co najmniej 200 mikrogramów flutykazonu przez czas nie krótszy niż 12 tygodni. Autorzy pytają się, czy w stosunku do liczby zaostrzeń, przebiegu zaostrzeń, FEV1 i zużycia  $\beta$ -agonistów „na żądanie” lepiej jest podwoić dawkę kortykosteroidu, czy dodać salmeterol. Odpowiedź jednoznaczna: lepiej dodać salmeterol.
2. Anderson (BMJ 2005) Badanie brytyjskie typu case-control u 532 astmatyków zmarłych w przebiegu astmy i 532 osób chorych na astmę, którzy byli hospitalizowani z powodu astmy. Oceniano stosowanie leków w okresie 4-12 miesięcy przed zgonem lub hospitalizacją. Wykazano częstsze aplikowanie  $\beta$ -agonistów krótkodziałających u zmarłych, a żadnych różnic w zużyciu leków długodziałających.
3. Abramson (Am J Respir Crit Care Med. 2003, baza Cochrane) w metaanalizie pokazuje, że wraz ze wzrostem dawki krótkodziałających  $\beta$ -agonistów o 2,5 x zwiększa się liczba zgonów. Leki długodziałające są całkowicie bezpieczne, a co więcej zastąpienie krótko przez długodziałających zmniejsza liczbę zaostrzeń i liczbę zgonów. Tak więc, jeśli ubocznym efektem wyeliminowania długodziałających jest większe zużycie krótkodziałających, to jest to efekt niebezpieczny.
4. Martin (Drug Safety 2001) analiza 15.406 chorych leczonych salmeterolem i 8.098 leczonych formoterolem. Zmarło 85 osób, więcej kobiet w ciągu 2 lat, co daje 2,33 /10.000/rok. Jest to liczba niższa od oczekiwanej dla całej populacji astmatyków
5. Meier (Thorax 1997) Badanie brytyjskie, 3 lata obserwacji follow up. Liczba zgonów u leczonych salmeterolem nie była wyższa, niż u leczonych ipratropium lub teofiliną

## Ogólna analiza zgonów w populacji astmatyków

Ciekawych argumentów dostarcza wreszcie ogólna analiza zgonów w populacji astmatyków

W 1977 r Sly (Ann Allergy Asthma Immunol 2000) w USA stwierdzał 0,8 zgonów na 100.000 chorych. Liczba ta wzrosła do 2,1 w roku 1994.

Od 1994 roku notowano wyraźnie większe zużycie WKS i wprowadzono długodziałające leki  $\beta$ -agonistyczne. Stwierdzono szybkie zmniejszanie się liczby zgonów wśród astmatyków. Wprawdzie nie wiadomo, czy chodzi o WKS czy o  $\beta$ -agonistów, ale jest pewne, że te ostatnie nie zaszkodziły.

Powstaje zatem pytanie, czy liczba zgonów i przebieg astmy uległy zmianie wraz z częstszym stosowaniem kortykosteroidów. Warto przyjrzeć się następującym faktom:

1. Panickar (Thorax 2005) badania brytyjskie, umieralność z powodu astmy spadła w ciągu 10 lat, a zużycie kortykosteroidów i długodziałających  $\beta$ -agonistów ewidentnie wzrosło
2. Alvarez (Can Respir J 2005) w 10 latach dwukrotnie częściej astmatycy leczeni kortykosteroidami i  $\beta$ -agonistami
3. Suissa (J Allergy Clin Immunol 2001) Liczba zgonów zmniejsza się wraz z ze wzrostem stosowania WKS
4. Connolly (Eur Respr J 2002) Kohorta 1.148 astmatyków obserwowana przez 15 lat w Anglii. Liczba zgonów spadła w latach 1993-1998 w stosunku do 1983-1992. Nie

zmienił się istotnie status socjalny. Liczba zgonów zmniejszyła się wraz z upowszechnieniem stosowania omawianych leków

**Przytoczone fakty w opinii autora kończyć powinny dyskusję na temat sensu stosowania długodziałających  $\beta$ -agonistów u chorych na astmę powyżej 5 roku życia. Opisywane niekorzystne zjawiska dotyczyły błędów w sztuce, a w szczególności aplikowania  $\beta$ -agonistów bez jednoczesnej terapii kortykosteroidami!**

Kolejny problem to dobór długodziałającego  $\beta$ -agonisty. Niestety pod tym względem literatura światowa przynosi stosunkowo niewiele faktów, zaś pogląd kształtuje raczej spekulacja na podstawie mechanizmów działania leków na poziomie molekularnym. Hanania proponuje zastosowanie pełnego agonisty, jakim jest formoterol w przypadkach astmy ciężkiej i nie w pełni kontrolowanej. Z drugiej strony tam, gdzie możemy oczekiwać niekorzystnych działań niepożądanych na przykład u chorych na chorobę wieńcową bezpieczniejszy z teoretycznego punktu widzenia wydaje się salmeterol (9).

## Cyklezonid

Cyklezonid jest stosunkowo nowym kortykosteroidem obecnie zarejestrowanym do leczenia astmy u dorosłych. W pierwotnej formie wykazuje bardzo słabe powinowactwo do receptora kortykosteroidowego. Pod wpływem esteraz w płucach i w błonie śluzowej nosa ulega konwersji do aktywnej formy dezizobutyryl-cyklezonidu(des-CIC). Wykazuje ciekawe właściwości farmakologiczne takie jak: niska biodostępność doustna, wysokie (>99%) wiązanie z białkami osocza, metabolizm do nieaktywnych metabolitów po pierwszym przejściu przez wątrobę, znaczna lipofilność, tworzenie konjugatów wewnątrzkomórkowych (10).

**Cechy te oznaczają w praktyce zarówno brak wpływu na oś przysadkowo-nadnerczową, co dotyczy co najmniej dawki 1600  $\mu$ g, jak i poważną redukcję miejscowych działań niepożądanych.**

W badaniu grupy z Denver wykazano, że u chorych na astmę ciężką zarówno skuteczność jak i działania ogólne niepożądane po wziewaniu flutykazonu w dawce 880  $\mu$ g jak i cyklezonidu w dawce 640  $\mu$ g są identyczne.

Jednakże zwiększeniu dawki flutykazonu do 1760  $\mu$ g towarzyszy supresja osi przysadkowo-nadnerczowej, czego nie obserwuje się podczas terapii cyklezonidem w dawce 1280  $\mu$ g (11).

Właściwości te sytuują cyklezonid w szczególnej niszy, jaką jest astma ciężka wymagająca wysokich dawek WKS.

**W ostatnim dwudziestoleciu ubiegłego wieku ukształtował się pogląd o malejącej przewadze WKS nad steroidami o działaniu systemowym wraz ze zwiększaniem dawki do tzw. dawek wysokich. Pogląd ten należy jednak poddać istotnej krytyce.**

- **Po pierwsze budowano go w oparciu o klasyczną aplikację WKS za pomocą inhalatorów MDI. Już samo zastosowanie spejsera zwiększa tolerancję takich**

leków jak beklometazon czy budezonid a w zakresie dawek do 2000 µg/dzień (12).

- Po drugie nigdy nie wykonano prawdziwego badania dawka-odpowieź, a wnioskowanie opiera się o analizy dość arbitralnie dobieranych aplikacji.
- Po trzecie nawet wysokie dawki WKS wywierają mniejszy efekt supresyjny na oś przysadkowo-nadnerczową niż prednizon. Wreszcie dysponujemy obecnie cyklezonidem, który pozwala na wyjątkowy manewr dawką.

## Napad ciężkiej duszności

Chora znalazła się w wyjątkowej sytuacji, gdyż podczas ciężkiego napadu duszności nie mogła skorzystać z pomocy służb medycznych. Sama zaaplikowała sobie niekonwencjonalne dawki formoterolu i cyklezonidu. Postępowanie okazało się wyjątkowo skuteczne!

Uzgodnienia międzynarodowe zalecają leki krótkodziałające jako standardowe postępowanie w ostrych napadach duszności. Warto jednak odnotować następujące fakty:

1. Początek działania formoterolu jest praktycznie taki sam jak leków krótkodziałających
2. Podobnie jak salbutamol formoterol jest pełnym agonistą  $\beta$ -receptora
3. Opisywano skuteczne zastosowanie formoterolu w ciężkich napadach duszności. Dawki aplikowane chorym na astmę, jednakże w stosunkowo młodym wieku i zdrowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego wynosiły 96, a w jednym z badań 120 µg. Nie obserwowano zaburzeń rytmu, hipokaliemii i innych potencjalnych działań niepożądanych w stopniu większym niż po aplikacji leków krótkodziałających. W jednym z badań objawy te pojawiały się nawet rzadziej niż po terbutalinie. W tym ostatnim przypadku należałoby jednak pokusić się o dość ostrożną analizę wobec takiej chociażby właściwości terbutaliny, jak wyjątkowa wewnętrzna aktywność  $\beta$ -agonistyczna.
4. Szczególnego omówienia wymagają badania kilku autorów wykonywane według jednego ogólnego schematu aplikacji formoterolu z budezonidem w jednym inhalatorze (Symbicort) nie tylko celem uzyskania stałej kontroli astmy przewlekłej, ale także dodatkowo jako leku przerywającego duszność. Uzyskano ciekawy, ważny, choć przewidywalny wynik w postaci poprawy kontroli choroby, zmniejszenia hospitalizacji i liczby zaostrzeń. Słowo przewidywalny jest uzasadnione na podstawie wiedzy z biologii molekularnej. Wykazano bowiem, że łączne i jednoczesne zastosowanie WKS i  $\beta$ -agonisty daje amplifikację działania przeciwzapalnego tych leków(13). Podobne wyniki uzyskano w toku aplikacji beklometazonu z formoterolem (14)

**Ważnym i zaskakującym wydaje się skuteczność wysokiej dawki cyklezonidu w przerywaniu napadu duszności.**

Wszelkie uzgodnienie eksperckie zalecają leki o działaniu systemowym podczas ciężkich napadów astmy. Tymczasem kortykosteroidy podane drogą dożylną nie wywierają skutecznego wpływu na obturację dróg oddechowych w ciągu pierwszych godzin. Niektórzy autorzy twierdzą wręcz, że podawanie tych leków w pierwszych 6 godzinach ciężkiej duszności nie ma sensu (15, 16). Autor doniesienia nie identyfikuje się z tą opinią, jednakże stanowi ona przyczynek do rozważań o sensie zastosowania innych form terapii steroidowej.

WKS nie są zatem rutynowo aplikowane podczas napadów astmy, choć należy podać je

tuż po ustąpieniu najcięższej duszności celem zmniejszenia ryzyka nawrotu obturacji.

**Wielu autorów wskazuje jednak, że początek działania WKS jest znacznie szybszy niż prednizonu, a nawet od dożylnych postaci kortykosteroidów.**

Dotyczy to szczególnie wpływu na obrzęk i przesiąkanie. Belda i wsp. zastosowali ostatnio flutykazon w dawce 4000 µg podczas ciężkich ostrych duszności z doskonałym efektem. Wpływ flutykazonu widoczny był już w drugiej godzinie po inhalacji w postaci poprawy klinicznej, redukcji liczby eozynofiliów i zmniejszenia przesiąkania. Co więcej działanie prednizonu nie tylko uwidoczniło się dopiero w 6 godzinie, ale było wyraźnie słabsze(17).

Wprawdzie metaanaliza bazy Cochrane nie daje podstaw do rekomendowania WKS w napadzie astmy, to jednak dotyczyła ona wyłącznie dawek konwencjonalnych, a zatem najwyżej 2000 µg tzw.wzorcowego WKS (18).

Przypadek kobiety skutecznie leczonej może zastanawiać. Oczywiście nie sposób odpowiedzieć na pytanie, w jakim stopniu za ustąpienie duszności odpowiadał formoterol, a w jakim cyklezonid.

Wydaje się, że WKS w tym przypadku miał co najmniej wpływ na stabilizację stanu po ustawieniu skurczu oskrzeli. W świetle jednak analizy piśmiennictwa wydaje się uzasadniona spekulacja o wpływie WKS na przebieg napadu.

**Pismienictwo:** 1. Clark TJ: Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. Lancet 1972, 1, 1361-1364 2. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. ERJ 2008, 31, 143-178 3. Irvin SR., Richardson ND: Side effects with inhaled corticosteroids. Chest 2006, 130, 41S-51S. 4. Nelson HS, Bernstein IL, Fink J i wsp. : Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler; a double-blind, placebo -controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. Chest 1998, 113, 1264-1271 5. Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP i wsp.: Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1999, 103, 267-275 6. Fish JE, Karpel JP, Craig TJ i wsp.: Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2000, 106, 852-860 7. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER i wsp.: The salmeterol asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006, 129, 15-26 8. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM i wsp.: Meta-analysis: effect of long-acting β-agonists on severe asthma exacerbation and asthma-related deaths. Annals Internal Med 2006, 144, 904-912 9. Hanania NA, Sharafkhanef A, Barber R i wsp.: B intrinsic activity: measurement and clinical significance. Am j Respir Crit Care Med 2002, 165,1353-1358 10. Adachi M, Ishihara K, Inoue H i wsp.; Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. Respirology 2007, 12, 573-580 11. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J i wsp.: Ciclesonide, a novel steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with moderate-to-severe asthma. Chest 2005, 128, 1104-1114 12. Kaur Ch, Bansal SK, Chhbara SK : Study on serum and urinary cortisol levels of asthmatic patients after treatment with high dose inhaled beclomethasone dipropionate or budesonide. Ind J Chest Dis Allied Sci 2005, 47,89-95 13. Bisgaard H, Roux P, Bjamer D i wsp.:Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy. Chest 2006,130, 1733-1743 14. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G i wsp.: Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol combination in moderate to severe asthma. Allergy 2007, 62, 1182-1188 15. Rodrigo G, Rodrigo C: Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. Chest 1999, 116, 285-295 16. Barnes PJ, Pedersen S, Busse W: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157, suppl 3, S1-S53 17. Belda J, Margarit G, Martinez C i wsp.: Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. ERJ 2007, 30, 1143-1149 18. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV i wsp.: Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database 2008, I, 1-34

Zamknij

Drukuj