

Skuteczność cyklezonidu w leczeniu zaostrzeń astmy. Badanie pilotażowe.

Dr hab. n. med.
Ziemowit Ziętkowski¹

Dr n. med.
Roman Skiepmo¹

Lek.
Mateusz Łukaszyk²

Lek.
Wojciech Budny²

Lek.
Urszula Bernacka¹

mgr
Elżbieta Ziętkowska²,

prof. dr hab. n. med.
Anna Bodzenta-Łukaszyk¹

¹Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk

²Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

T E R A P I A – P R A C A O R Y G I N A L N A

Efficacy of ciclesonide in asthma exacerbation treatment. Preliminary study

S U M M A R Y

Progressing deterioration of lung function, dyspnoea, cough, wheezing and chest tightness are the main features of emerging asthma exacerbations. There are many factors described which can trigger asthma exacerbation, but mainly virus infections of the upper respiratory system are responsible for disease deterioration. The first procedure in prevention of severe asthma exacerbations is to intensify anti-inflammatory treatment with high doses of inhaled corticosteroids. The aim of the study was to assess the efficacy of ciclesonide in patient who have been losing asthma control despite being treated on maintenance basis with medium dose of inhaled corticosteroids and LABA as the second controller. Subjects entering the study received following anti-inflammatory interventions: high doses of ciclesonide (1280mcg) or 640mcg of CIC added to current dose of ICS or doubled dose of current ICS.

Treatment options containing ciclesonide have shown statistically and clinically important advantages (improvement of Asthma Control Test Score, reduction of rescue medications consumption, reduction in night symptoms score, improvement in spirometry parameters, decrease of exhaled NO, and

no necessity of oral rescue steroids) in comparison to patients, in whom medium doses of previously used inhaled corticosteroid were doubled..

Utrata kontroli astmy, mogąca przejść w zaostrzenie, charakteryzuje się postępującym pogorszeniem czynności płuc ze stopniowo narastającą częstością epizodów duszności, kaszlu, świstów i ucisku w klatce piersiowej. Opisano liczne czynniki destabilizujące astmę i wyzwalające zaostrzenia z podkreśleniem szczególnej roli przyczynowej infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych. Zasadniczym elementem postępowania w przypadku pogorszenia kontroli astmy powinna być intensyfikacja leczenia przeciwzapalnego z wykorzystaniem wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów. Celem pracy była ocena skuteczności cyklezonidu u chorych na astmę leczonych dotychczas średnimi dawkami wGKS, u których wystąpiła utrata kontroli astmy. U pacjentów kwalifikowanych do badania modyfikowano dotychczasowe leczenie stosując wysoką dawkę cyklezonidu zamiast średniej dawki wGKS, cyklezonid dodany do średniej dawki dotychczas stosowanych wGKS lub zwiększono dwukrotnie dotychczas stosowaną dawkę wGKS. Modyfikacja leczenia z wykorzystaniem cyklezonidu wykazała istotną statystycznie przewagę (punktacja Asthma Control Test, leki doraźne, objawy nocne, poprawa parametrów spirometrycznych, zmniejszenie stężenia NO w powietrzu wydychanym, konieczność stosowania doustnych GKS oraz antybiotykoterapii, występowanie objawów niepożądanych związanych z leczeniem wziewnymi GKS) w porównaniu z pacjentami, u których podwojono dotychczas stosowaną średnią dawkę wGKS.

Ziętkowski Z.: Skuteczność cyklezonidu w leczeniu zaostrzeń astmy. Badanie pilotażowe. *Alergia*, 2013, 1: 26-29



Pomimo istotnego postępu w diagnostyce i leczeniu chorych na astmę w naturalnym przebiegu tej choroby może dochodzić do epizodów nasilenia objawów (kaszlu, duszności, świstów i ucisku w klatce piersiowej, spadku tolerancji wysiłku). Zaostrzenia astmy definiuje się jako epizody gwałtownie lub wolno pogarszających się objawów klinicznych oraz zaburzeń przepływu powietrza w drogach oddechowych [1, 2]. Stopień ciężkości zaostrzeń może być zróżnicowany - od wolno postępującego pogorszenia objawów po gwałtownie rozwijające się, zagrażające życiu ciężkie ataki.

Epizody utraty kontroli astmy poprzedzające zaostrzenia mogą występować u pacjentów z różnymi stopniami ciężkości astmy.

Do najczęstszych czynników indukujących utratę kontroli astmy zaliczamy ekspozycję na wziewne alergeny oraz infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych. Należy również pamiętać o zapaleniu zatok obocznych nosa, refluksie żołądkowo-przełykowym, ekspozycji na uczulające drobnocząsteczkowe substancje zawodowe, nietolerancji aspiryny i innych NLPZ, oraz brak współpracy chorego i samodzielne odstawianie wGKS [3, 4].

Postępowanie w przypadku utraty kontroli astmy powinno być związane z intensyfikacją leczenia przeciwzapalnego. Uważa się, że skuteczne może być postępowanie polegające na 2 – 4 krotnym zwiększeniu dawki wziewnych GKS. Wytyczne GINA podkreślają, że u chorych z częstymi zaostrzeniami astmy w wywiadach podwojenie dawki dotychczas stosowanych wGKS nie jest skuteczne i konieczne jest u nich zastosowanie dużej dawki wGKS, 4-krotnie większej niż dawka podtrzymująca, przez okres 7-14 dni. Zazwyczaj związane jest to z koniecznością zastosowania dużych (maksymalnych) dawek wziewnych dostępnych GKS i rodzi obawy pojawienia się zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych [5]. Zaostrzenie astmy powoduje nasilenie obturacji oskrzeli, obrzęk błony śluzowej, co w konsekwencji utrudnia penetrację i działanie

leków podawanych drogą wziewną. W części przypadków konieczne jest zastosowanie doustnych GKS.

W ostatnim okresie wskazuje się również na istotną rolę zapalenia w drobnych, obwodowych oskrzelach w patogenezie astmy odpornej na leczenie [6].

Wraz z upowszechnianiem się preparatów wziewnych steroidów w formulacjach o cząstkach drobnych (jaką oferują inhalatory MDI z nośnikiem bezfreonowym – HFA) wzrasta liczba klinicznych obserwacji potwierdzających ich skuteczność w leczeniu zapalenia drobnych dróg oddechowych [7].

Interesującą opcją terapeutyczną wydaje się zastosowanie wysokich dawek cyklezonidu, wziewnego GKS o wyjątkowym profilu farmakologicznym, a przede wszystkim wysokiej depozycji oskrzelowej, zwłaszcza w drobnych oskrzelach (<2 mm).

Celem pracy była ocena skuteczności cyklezonidu u chorych na astmę z utratą kontroli przebiegu choroby.

Materiał i metody

Do badania kwalifikowano chorych na astmę leczonych dotychczas średnimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) (500mcg propionianu flutikazonu lub 800mcg budesonidu/dobę) oraz długo działającymi β 2 mimetykami (LABA) (podawanymi zarówno w jednym jak i w dwóch inhalatorach), u których wystąpiła utrata kontroli przebiegu astmy. Utratę kontroli definiowano jako pogorszenie objawów (nie kontrolowanych dostatecznie krótko działającymi β 2 mimetykami) i parametrów spirometrycznych (spadek FEV1 o co najmniej 20% wartości obserwowanej u pacjenta w okresie stabilnym), w stopniu wymagającym znacznego stopnia intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego, w tym rozważenia podania GKS doustnych [8]. Dodatkowym kryterium kwalifikacyjnym był wzrost stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO) o co najmniej 50% w stosunku do wartości obserwowanych w okresie stabilnym choroby. Do badania nie kwalifikowano chorych wymagających włączenia antybiotykoterapii w dniu kwalifikacji do badania.

Badanie miało charakter próby otwartej. Chorzy byli kolejno włączani do jednej z trzech opcji terapeutycznych:

1. Duża dawka cyklezonidu (1280mcg/dobę) zamiast średniej dawki wGKS, kontynuowano terapię LABA i SABA.
2. Cyklezonid (640mcg/dobę) dodany do średniej dawki dotychczas stosowanych wGKS, kontynuowano terapię LABA i SABA.
3. Podwojenie dotychczas stosowanej średniej dawki wGKS, kontynuowano terapię LABA i SABA.

Przed włączeniem do badania, a następnie 7 i 14 dnia leczenia chorzy mieli wykonywany pomiar FENO i badanie spirometryczne. Oceniano skalę punktową Testu Kontroli Astmy ACT (test poddany modyfikacji, pytania dotyczyły ostatnich 7 dni), zużycie leków doraźnych w ciągu ostatniej doby oraz występowanie objawów nocnych. W 7 i 14 dniu leczenia oceniano dodatkowo występowanie objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem wGKS (zmiany grzybicze w jamie ustnej, chrypka, dysfonia), konieczność zastosowania doustnych GKS, antybiotykoterapii.

Poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym mierzony był metodą chemiluminescencji przy użyciu analizatora Sievers 280i Analyzer (Boulder, Kolorado, USA). Analiza zawartości tlenu azotu w powietrzu wydychanym została przeprowadzona przy przepływie powietrza wydychanego 50 ml/s. Wydech trwał co najmniej sześć sekund, co pozwalało na uzyskanie stabilnego poziomu tlenu azotu przez co najmniej trzy sekundy. Średnia wartość z trzech porównywalnych pomiarów uzyskanych u każdego pacjenta stanowiła wynik końcowy [9].

Badania spirometryczne wykonywane były za pomocą spirometru Master Screen Pneumo PC (Jaeger, Hoechberg, Niemcy) zgodnie z wytycznymi American Thoracic Society [10]. Pomiarów parametrów spirometrycznych dokonywano po oznaczeniu poziomu FENO. Ocenie poddawano najwyższą wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) z trzech prawidłowych technicznie i spełniających kryteria powtarzalności pomiarów.

Analiza statystyczna.

Do opisu statystycznego uzyskanych wyników zastosowano średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe (SD) oraz istotność statystyczną różnic dla dwóch średnich. Obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego „Statistica”. Poziom istotności przyjęto dla $p < 0,05$. Porównania badanych parametrów dokonano używając analizy wariancji ANOVA.

Wyniki

Charakterystykę badanej grupy pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych parametrów pomiędzy poszczególnymi grupami chorych przed włączeniem leczenia.

TABELA 1 Charakterystyka badanych grup pacjentów (wartości wyjściowe)

Badane parametry	Duża dawka Alvesco zamiast średniej dawki wGKS	Alvesco dodane do średniej dawki wGKS	Podwojenie średniej dawki wGKS
Liczba chorych	13	12	12
Średnia wieku	36±12	43±14	39±10
Płeć K/M	8/5	7/5	8/4
Alergiczna (liczba pacjentów)	7	7	6
Czas choroby (lata)	12±6	8±7	7±9
Asthma control test (punkty)	7,2±3,5	8,1±4,3	7,5±4,4
FEV1 % wartości należnej	56±25	64±21	59±31
FENO ppB	77±37	69±41	61±34
Leki doraźne (liczba)	4,3±3,6	3,7±4,2	4,6±2,9

dawek na dobę/na pacjenta)			
Objawy nocne (liczba pacjentów z objawami)	11	11	10

W tabeli 2 przedstawiono analizę zmian obserwowanych w przebiegu 14 dniowego okresu leczenia. W obu grupach pacjentów przyjmujących cyklezonid, zarówno dużą dawkę cyklezonidu zamiast średniej dawki wGKS, jak również cyklezonid dodany do średniej dawki dotychczas stosowanych wGKS wykazano istotny statystycznie wzrost punktacji ACT oraz poprawę parametrów spirometrycznych już w 7 dniu leczenia, dalszy znamieny wzrost punktacji obserwowano po 14 dniach leczenia. W analogicznych przedziałach czasowych, u chorych przyjmujących cyklezonid, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia FENO, ilości leków przyjmowanych doraźnie oraz częstości występowania objawów nocnych. W obu grupach chorych przyjmujących cyklezonid nie było konieczności stosowania wstawek doustnych GKS. Obserwowano tendencję do większego nasilenia korzystnych zmian ocenianych parametrów w grupie pacjentów przyjmujących dużą dawkę cyklezonidu zamiast średniej dawki wGKS, w grupie tej nie obserwowano również objawów niepożądanych związanych z leczeniem wziewnymi GKS.

TABELA 2 Analiza zmian obserwowanych parametrów w czasie leczenia dla poszczególnych opcji terapeutycznych

Badane parametry	Duża dawka Alvesco zamiast średniej dawki wGKS			Alvesco dodane do średniej dawki wGKS			Podwojenie średniej dawki wGKS		
	1 dzień	7 dzień	14 dzień	1 dzień	7 dzień	14 dzień	1 dzień	7 dzień	14 dzień
Asthma control test (punkty)	7,2±3,5	14,4±4,6	18,2±6,8	8,1±4,3	13,1±5,2	16,6±5,2	7,5±4,4	9,6±4,1	13,0±4,9
FEV1 % wartości należytnej	56±25	71±23	84±19	64±21	73±21	81±16	59±31	64±23	73±21
FENO ppB	77±37	35±29	24±21	69±41	39±35	27±20	61±34	47±32	38±29
Leki doraźne (liczba dawek na dobę/na pacjenta)	4,3±3,6	2,2±2,6	0,9±1,8	3,7±4,2	2,3±1,9	1,1±2,3	4,6±2,9	3,6±2,2	2,2±3,1
Objawy nocne	11	6	0	11	6	1	10	8	4

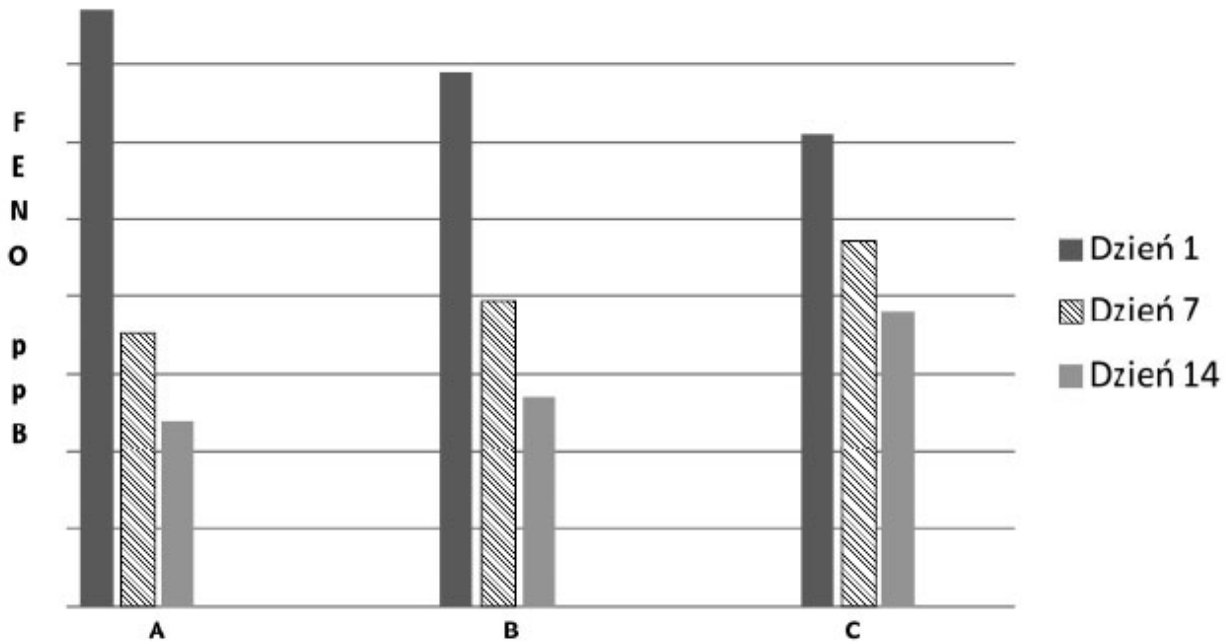
(liczba pacjentów z objawami)									
Ustąpienie objawów (liczba pacjentów)		5	12		4	10		2	7
Konieczność włączenia antybiotykoterapii (liczba pacjentów)	1			1			4		
Konieczność wstawki doustnych GKS (liczba pacjentów)	0			0			2		
Objawy niepożądane związane z zastosowaniem wGKS (liczba pacjentów)	0			1			4		

Zmiany w zakresie analizowanych parametrów obserwowane w grupie pacjentów, u których podwojono dotychczas stosowaną średnią dawkę wGKS, były istotnie statystycznie mniejsze oraz występowały wolniej w porównaniu z grupami chorych przyjmującymi cyklezonid. W grupie tej istotnie częściej obserwowano konieczność włączenia antybiotykoterapii, u 4 chorych obserwowano objawy niepożądane związane ze stosowaniem wziewnych GKS. Ze względu na brak poprawy klinicznej u 2 chorych do leczenia włączono wstawkę doustnych GKS.

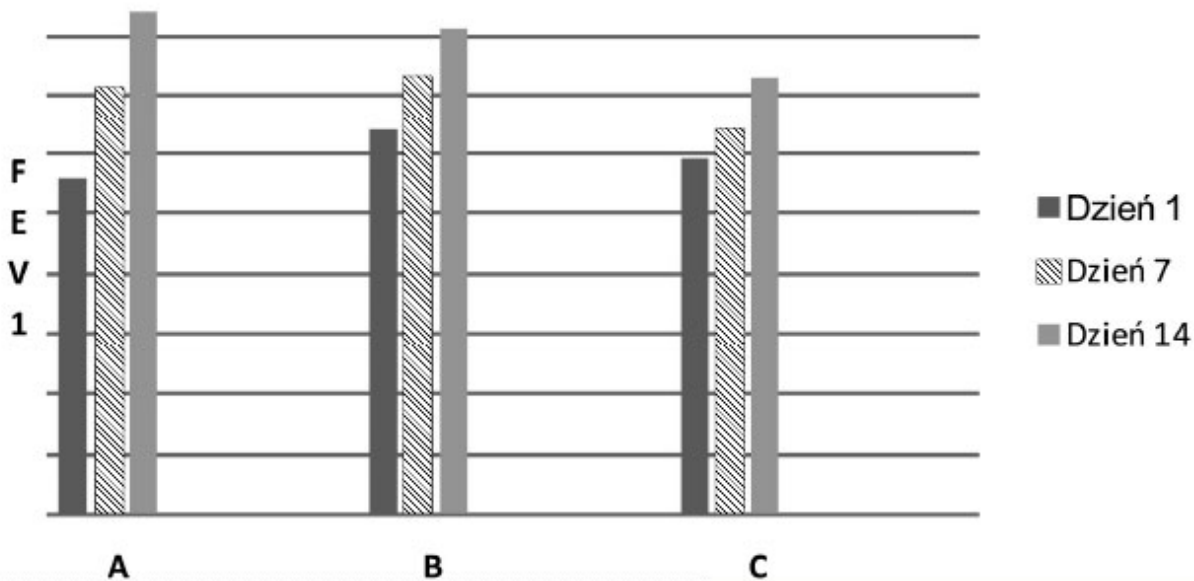
Wpływ stosowanego leczenia na stężenie FENO oraz poprawę w zakresie FEV1 przedstawiono graficznie na rycinie 1 i 2. Korzystne zmiany obserwowane w grupie A i B były istotnie statystycznie większe i obserwowano je szybciej w porównaniu z grupą C. Jest to badanie pilotażowe na małej grupie chorych, ale wyniki jednoznacznie spolaryzowane na korzyść interwencji z zastosowaniem cyklezonidu skłaniają autora do publikacji pierwszej części wyników, bo mogą one mieć znaczenie praktyczne.

1
RYC.

Wpływ stosowanego leczenia na zmiany stężenia FENO u badanych pacjentów dla poszczególnych opcji terapeutycznych

2
RYC.

Wpływ stosowanego leczenia na zmiany FEV1 u badanych pacjentów dla poszczególnych opcji terapeutycznych



Dyskusja

Glikokortykosteroidy wziewne posiadają ugruntowaną pozycję w leczeniu astmy. Cyklezonid dzięki swoim właściwościom farmakokinetycznym zapewnia wysoką skuteczność terapii przeciwzapalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu prawdopodobieństwa miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych.

Cyklezonid jest nieaktywnym pro lekiem, który w komórkach błony śluzowej oskrzeli ulega aktywacji pod wpływem endogennych esteraz do czynnego metabolitu (des-CIC) o wysokim powinowactwie do receptora dla glikokortykosteroidów [11]. Cyklezonid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jego frakcja wolna wynosi poniżej 1%, a po podaniu doustnym niemal w całości ulega efektowi pierwszego przejścia. Lek charakteryzuje się wysoką depozycją płucną, dużą objętością dystrybucji, a jego aktywny metabolit jest w płucach w

sposób odwracalny sprzęgany z kwasami tłuszczowymi, co przedłuża działanie przeciwzapalne [12].

Dzięki tym właściwościom cyklezonid wykazuje szybkie i silne działanie przeciwzapalnie w płucach, a jego efekt ogólnoustrojowy jest praktycznie nieistotny klinicznie.

Jednocześnie – cyklezonid w inhalatorze MDI-HFA bardzo dobrze penetruje do oskrzeli obwodowych, a dawka steroidu zdeponowana w drobnych oskrzelach jest największą dawką przeciwzapalną uzyskiwaną z dostępnych systemów inhalacyjnych.

Istnieją liczne dowody kliniczne, że cyklezonid skuteczniej ogranicza zapalenie w drobnych oskrzelach niż inne steroidy wziewne [13, 14].

W chorych na astmę w okresie zaostrzenia dochodzi do nasilenia procesu zapalnego. W wyniku obturacji oskrzeli oraz obrzęku błony śluzowej pogarsza się przepływ powietrza zwłaszcza w drobnych drogach oddechowych. Zmiany te niekorzystnie wpływają na depozycję leków wziewnych, czego efektem może być słaba skuteczność leczenia przeciwzapalnego. Zastosowanie doustnych GKS jest związane z silnym efektem przeciwzapalnym, dobrą skutecznością kliniczną przy dużym ryzyku ogólnoustrojowych działań niepożądanych [15].

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie możliwością zastosowania wysokich dawek wziewnych GKS (zwiększenie dawki 2-4 krotnie) w przypadku zaostrzenia astmy [16]. Podawanie bardzo wysokich dawek wGKS może być jednak związane ze zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań niepożądanych, szczególnie w przypadku steroidów o dużym potencjale działania przeciwzapalnego i relatywnie dużej frakcji wolnej w surowicy krwi, jak np. flutikazon i beklometazon HFA [17].

Profil farmakokinetyczny cyklezonidu wskazuje, że lek ten stosowany w wysokich dawkach może być zarówno bezpieczny jak i skuteczny w leczeniu zaostrzeń astmy [17, 18]. Van den Berge i wsp. wykazali, że leczenie wysokimi dawkami wziewnego cyklezonidu jest co najmniej tak samo skuteczne, jak doustny prednizolon u pacjentów z zaostrzeniem astmy wywołanym odstawieniem wziewnych GKS. Zastosowanie cyklezonidu charakteryzowało się szybszym początkiem działania oraz lepszym profilem bezpieczeństwa terapii [19].

Analiza wstępnych wyników prowadzonego badania wykazała, że zastosowanie wysokich dawek cyklezonidu u chorych z utratą kontroli astmy, charakteryzuje się szybkim i silnym efektem przeciwzapalnym (obniżenie stężenia FENO) oraz poprawą kliniczną przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność cyklezonidu była widoczna tak przy zamianie dotychczasowego steroidu na wysoką dawkę cyklezonidu, jak i przy zastosowaniu cyklezonidu w postaci terapii „dodanej” do wcześniej stosowanego wGKS w niezmienionej dawce. Obie te interwencje były skuteczniejsze niż podwojenie dawek wcześniej stosowanego wGKS. Należy przypuszczać, że u podstaw skuteczności interwencji z wykorzystaniem cyklezonidu leży jego bardzo dobra depozycja płucna: stosując cyklezonid podaje się dużą dawkę przeciwzapalną do oskrzeli obwodowych (większą niż w przypadku steroidów z innego typu inhalatora), co jest postępowaniem niezbędnym w chwili utraty kontroli astmy. Warto podkreślić, że zastosowanie takiego leczenia istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo konieczności zastosowania doustnych GKS oraz występowania objawów niepożądanych w porównaniu z terapią wysokimi dawkami innych wziewnych GKS. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano. 2013.03.10
Zaakceptowano do druku. 2013.03.15

Zamknij

Drukuj