

Budesonid

Budesonide

S U M M A R Y

Budesonide is a corticosteroid with a high ratio of local to systemic action, administered for the treatment of persistent asthma and COPD. Budesonide inhaled with a DPI (e.g., Easyhaler) achieves lung deposition approximately twice that of a metered-dose inhaler (MDI) with or without an inhalation chamber. Budesonide inhalation powder has clinical efficacy equivalent to that of fluticasone and beclomethasone, but has lower systemic bioavailability and fewer systemic side effects. As with other inhaled corticosteroids, the most common side effects are dysphonia and oral candidiasis, and systemic effects are rare. The initial starting dose is 200 µg (1 inhalation) twice daily and can be increased to 800 µg twice daily in adults or 400 µg twice daily in children....

Budezonid jest kortykosteroidem o wysokim stosunku działania miejscowego do ogólnoustrojowego, podawanym w leczeniu uporczywej astmy i POChP. Budesonid inhalowany z DPI (np. Easyhaler) osiąga depozycję w płucach w przybliżeniu dwukrotnie większą niż inhalator ciśnieniowy (MDI) z lub bez komory inhalacyjnej. Budesonid w proszku do inhalacji ma skuteczność kliniczną równoważną skuteczności flutikazonu i beklometazonu, ale ma mniejszą ogólnoustrojową biodostępność i mniej ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Podobnie jak w przypadku innych wziewnych kortykosteroidów, najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dysfonia i kandydoza jamy ustnej, a działania ogólnoustrojowe występują rzadko. Początkowa dawka początkowa wynosi 200 µg (1 wdech) dwa razy na dobę i może być zwiększona do 800 µg dwa razy na dobę u dorosłych lub 400 µg dwa razy na dobę u dzieci.

Pirożyński M.: Budesonid. *Alergia*, 2023, 1; 9-14

Przewlekłe zapalenie dróg oddechowych jest charakterystyczną cechą astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i dlatego tak ważnym celem jest leczenie (1, 2). Stosowanie glikokortykosteroidów w obu tych schorzeniach było przedmiotem wieloletnich badań (3), a pierwsze udane leczenie astmy doustnym kortykosteroidem (sGKS) odnotowano w 1950 roku (4, 5).

Próbowano stosować kortyzon, hydrokortyzon i prednizolon wcześniej przez inhalację, ale z bardzo słabym wynikiem klinicznym (Rycina 1). Obecnie wiemy, że terapia miejscowa hydrokortyzonem i prednizolonem w drogach oddechowych jest nieskuteczna, ponieważ są to proleki, które uzyskują powinowactwo do receptora GKS dopiero po pośredniczącej w wątrobie redukcji. Zatem wszystkie próby stosowania tych dwóch steroidów w miejscowym leczeniu chorób układu oddechowego (przy pomocy atomizerów, czy wdychając podgrzanych wodnych roztworów tych substancji) jest błędem.

Pierwszym GKS o udokumentowanym działaniu przeciwzapalnym po podaniu drogą inhalacyjną był deksametazon. Jednak wkrótce wykazano jego bardzo niską selektywność, gdyż skuteczność jego zarówno podanego drogą inhalacyjną czy doustną była niemalże identyczna (6). Zatem ten steroid też nie powinien być podawany drogą inhalacyjną.

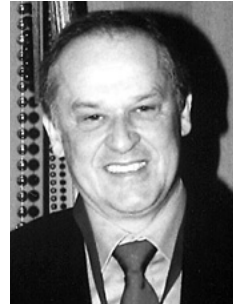
Początkowo nie próbowano wiązać działania steroidów z ich metabolizmem w wątrobie. Dopiero badania kliniczne nad betametazonem (BDP) przyczyniło się do poznania szlaków metabolicznych obecnie stosowanych wGKS (beklometazonu, i innych). Lekarze zgłosili nieoczekiwanie wysoki wskaźnik biotransformacji wątrobowej BDP do beklometazonu i polarnych metabolitów o zmniejszonej aktywności glikokortykoidowej (7). Wykazano, że szlak metaboliczny steroidu przyczynia się do zmniejszonego wpływu systemowego steroidów podawanych w inhalacji (8).

Dużym postępowaniem w terapii miejscowej steroidami było pojawienie się prac nad budezonidem.

Mechanizm działania budezonidu

Budesonid (BUD) jest niehalogenowaną pochodną glikokortykoidu strukturalnie związaną z 16a-hydroksyprednizolonem o dużej aktywności miejscowej, ale małej biodostępności ogólnoustrojowej, co powoduje zmniejszenie działania ogólnoustrojowego w porównaniu z innymi glikokortykoidami. Początkowo oceniano zastosowanie BUD u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit, u których był podawany doustnie w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu do jelita krętego lub doodbytniczo w postaci lewatywy (9).

Budezonid jest silnym środkiem przeciwzapalnym o szerokim spektrum aktywności klinicznej (10).



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński
ORCID
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum
Alergologii,
Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej
– Ośrodka Symulacji
CMKP Warszawa

Słowa kluczowe:

budesonid,
POChP, COVID,
leczenie wziewne

Key words:

budesonide, COPD,
COVID, inhaled
treatment

- Wiąże i aktywuje receptory glikokortykoidowe (GR) w cytoplazmie komórek efektorowych (np. oskrzeli). Umożliwia to translokację tego kompleksu budesonid-GR, który wiąże się zarówno z HDCA2, jak i CBP (HAT). Ten kompleks receptorowy budesonid-CBP (HAT) hamuje transkrypcję genów, które mogłyby powodować skurcz oskrzeli.
- Również kompleks budesonid-receptor aktywuje HDCA2 zwiększając ekspresję genów, co zmniejsza powstawanie cytokin takich jak ILs i TNF.
- Ponadto budesonid hamuje aktywację eozynofili poprzez zwiększenie apoptozy oraz tłumi aktywację komórek zapalnych takich jak komórki tuczne, neutrofile, limfocyty T, makrofagi i komórki dendrytyczne.
- Ogólne zahamowanie ILs i TNF prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego i nadreaktywności dróg oddechowych, powodując zahamowanie skurczu oskrzeli co z kolei przyczynia się do zmniejszenia intensywności objawów takich jak – świszczący oddech i kaszel.

Działania niepożądane

Budesonid może powodować następujące działania niepożądane:

1. Paradoksalny skurcz oskrzeli - jeśli objawy astmy pogorszą się bezpośrednio po zastosowaniu wziewnej postaci budesonidu, wskazane jest przerwanie jego stosowania.

W przypadku wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli, ostre objawy powinny być leczone ratunkowym inhalatorem krótko działającego β -2 agonisty.

2. Miejscowe zakażenia jamy ustnej i gardła – u chorych przyjmujących preparat wziewny istnieje skłonność do wystąpienia miejscowego zakażenia jamy ustnej i gardła grzybami candida. Chorym koniecznie należy zalecać wypłukanie jamy ustnej wodą i wypłucie jej natychmiast.

Wyrobienie nawyku płukania jamy ustnej po każdej inhalacji z jednej strony minimalizuje lokalne objawy niepożądane, ale również zapobiega ogólnoustrojowemu wchłanianiu steroidu.

Stosowanie komórek inhalacyjnych w przypadku dozwolonych pMDI zmniejsza również częstość występowania pleśniawek. W przypadku wystąpienia pleśniawki jamy ustnej (kandydozy jamy ustnej), wymagane jest leczenie lekiem przeciwgrzybiczym w czasie kontynuacji leczenia inhalatorem budesonidu, a niekiedy konieczne jest czasowe przerwanie terapii.

3. Glikokortykoidy, w tym budesonid, są lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci z obniżoną odpornością są narażeni na większe ryzyko rozwoju zakażeń niż osoby zdrowe.

Osoby długotrwale stosujące budesonid wziewny są w grupie wysokiego ryzyka nabycia zakażenia grzybicą (11).

Leczenie budesonidem przepisuje się z dużą ostrożnością, tylko w razie konieczności, pacjentom z utajoną gruźlicą, opryszczką oczną (*Herpes simplex*), aktywnymi zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi i pasożytniczymi, u których zastosowano skuteczne i odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze.

4. Wszystkie rodzaje preparatów budesonidu mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości. Podczas leczenia budesonidem, jeśli u pacjentów wystąpią reakcje alergiczne, takie jak anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli (kaszel, świszczący oddech, duszność), wysypka, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, opóźnione uczulenie typowe itp. wówczas należy przerwać leczenie (12, 13).

Anafilaksja jest reakcją zagrażającą życiu i wymaga natychmiastowego podania epinefryny.

Po wstępnym ustabilizowaniu stanu chorego, kontynuacja postępowania leczniczego wskazana jest w jednostce specjalistycznej.

5. Inne działania niepożądane budesonidu to: zapalenie nosogardzieli, przekrwienie nosa, zapalenie gardła, alergiczny nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego, zapalenie spojówek., ból zęba, ból jamy ustno-gardłowej, kaszel, dystonia, ból pleców, ból proceduralny, podrażnienie gardła, ból pleców i ból głowy.
6. Budesonid, podobnie jak inne glikokortykoidy, podawany w dużych dawkach przez dłuższy czas, powoduje hiperkortyzolemię. U pacjentów pojawiają się charakterystyczne cechy zespołu Cushinga, takie jak odkładanie się tłuszczu w określonych miejscach, takich jak okrągła (księżycowa) i puciołowata twarz, bawoli garb, otyłość tułowia. Inne objawy kliniczne mogą obejmować zmęczenie, osłabienie mięśni (miopatia, może obejmować mięśnie oddechowe), nadciśnienie tętnicze, rozstępy skórne, łatwe powstawanie siniaków, osteoporozę. U kobiet możemy zaobserwować wystąpienia trądziku pospolitego, hirsutyzmu a także nieprawidłowości w miesiączkowaniu (oligomenorrhea, a nawet amenorrhea z nadmiaru androgenów nadnerczowych).
7. Bezsenność i zmiany emocjonalne obejmują zakres od labilności nastroju lub drażliwości do dezorientacji, dużej depresji, dezorientacji, a nawet mogą wystąpić jawne psychozy.
8. Poza tym może wystąpić opóźnione gojenie się ran, kamica nerkowa, jaskra, zaćma, wielomocz z hiperqlikemii. Należy podkreślić, że objawy te występują zwłaszcza przy przekraczaniu wskazanych dobowych dawek budesonidu przez dłuższy czas.
9. Często u tych chorych występują nieprawidłowości metaboliczne, takie jak nieprawidłowa nietolerancja glukozy i hipokaliemia. Liczba białych krwinek znacznie wzrasta. Ale z powodu upośledzonej migracji neutrofilów dochodzi do zwiększonej podatności na infekcje.
10. Wstępne badania potwierdzające hiperkortyzolizm mogą obejmować pomiar wolnego kortyzo-



lu w 24-godzinnej próbie moczu, poziom kortyzolu w ślinie w późnych godzinach nocnych lub test supresji za pomocą małej dawki deksametazonu. Po ustaleniu obecności hiperkortyzolemii, poziom ACTH zadecyduje, czy jest ona ACTH-zależna, czy ACTH-niezależna (podawanie egzogennych glikokortykoidów). Pacjenci, u których poziom ACTH jest wysoki, otrzymują test supresyjny z użyciem dużych dawek deksametazonu, aby ustalić, czy źródłem ACTH jest przysadka mózgowa.

Pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek preparaty budesonidu wymagają uważnego monitorowania pod kątem oznak i objawów hiperkortyzolizmu i supresji nadnerczy.

W przypadku wystąpienia hiperkortyzolemii lub supresji nadnerczy, dawkę budesonidu zmniejsza się powoli, ściśle przestrzegając protokołu zmniejszania stężenia glikokortykoidów ogólnoustrojowych i postępowania w przypadku wystąpienia objawów astmy.

U zdrowych ochotników duże dawki budesonidu powodują mniejszą depresję wydalania wolnego kortyzolu z moczem niż takie same dawki dipropionianu beklometazonu. Działanie supresyjne na nadnercza dużych dawek wziewnych kortykosteroidów może być zmniejszone przez płukanie jamy ustnej i stosowanie komór inhalacyjnych (wymagane u dzieci, zalecane u dorosłych), które zmniejszają depozycję w jamie ustnej oraz redukują frakcje polykana.

11. Budesonid podawany wziewnie wpływa na biochemiczne markery obrotu metabolizmu kostnego w mniejszym stopniu niż podobne dawki dipropionianu beklometazonu. Krótkotrwałe podawanie budesonidu w postaci wziewnej ma mniej niekorzystny wpływ na metabolizm kostny niż dawki doustnego prednizolonu, od których oczekuje się podobnego działania przeciwobrzękowego.

Oznacza to że budesonid indukuje mniejsze zmiany osteoporotyczne od steroidów systemowych.

Działania przeciwzapalne budesonidu

Leczenie wziewnym budesonidem zmniejsza stan zapalny indukowany przez komórki T w ścianie oskrzeli, redukuje liczbę eozynofili i limfocytów w błonie śluzowej właściwej, liczbę uwolnionych eozynofilowych białek kationowych w płynie z BALu oraz zmniejsza przeciek osocza do dróg oddechowych. Zmniejszona liczba komórek zapalnych była obecna w biopsjach z miąższu płuc od pacjentów chorych na astmę leczonych przewlekle wziewnym budesonidem.

Skuteczność kliniczna budesonidu

Regularne stosowanie budesonidu wiąże się z poprawą reaktywności dróg oddechowych i towarzyszącą jej poprawą kliniczną. Ochrona przed nadreaktywnością oskrzeli po odstawieniu kortykosteroidów zależy od czasu trwania terapii, a być może także od całkowitej dawki kortykosteroidów. Miejscowa prowokacja antygenem u chorych na astmę powoduje zarówno natych-

miastowy, jak i opóźniony typ reakcji astmatycznej. Tej drugiej zapobiega inhalacja kortykosteroidów, ale historycznie uważano, że leki te nie mają wpływu na reakcję natychmiastową. Obecnie wiadomo jednak, że reakcja natychmiastowa ulega osłabieniu w zależności od dawki i czasu trwania wziewnego kortykosteroidu. Podobnie, w astmie wysiłkowej może zapobiec 3 lub 4-tygodniowe leczenie wziewnym budesonidem, podczas gdy pojedyncza dawka jest nieskuteczna (14).

W badaniach u chorych na przewlekłą astmę wykazano podobną skuteczność kliniczną zarówno beklometazonu jak i budesonidu. Badania te potwierdzają również, że zindywidualizowane dawki budesonidu mogą zastąpić kortykosteroidy systemowe u co najmniej 40 do 50% pacjentów, często wraz z poprawą czynności płuc lub kontrolą objawową, szczególnie u tych pacjentów, którzy byli leczeni prednizolonem w dawce 5 do 7,5 mg na dobę przez mniej niż 5 lat. Długotrwałe leczenie nowo zdiagnozowanej astmy wziewnym budesonidem 1200µg dziennie lub terbutaliną 750µg dziennie wykazało, że wziewny kortykosteroid jest bardziej skuteczny w zwiększaniu szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) oraz w zmniejszaniu objawów, nadreaktywności oskrzeli i stosowaniu dodatkowego agonisty β₂-adrenergicznego (14). Wykazano również że dawka 200 µg lub 400 µg zainhalowanego budesonidu jest bardziej klinicznie efektywna od metyloksantyn lub na żądanie przyjmowanych β₂ mimetyków. Wyniki te oraz stwierdzenie, że budesonid w dawce 400 i 800 µg dziennie poprawia kontrolę astmy. Zastępując doustnych β₂-agonistów i/lub teofilinę, wskazują, że budesonid może być skutecznym lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną astmą (14).

Optymalna częstość podawania budesonidu wziewnie u pacjentów, u których astma była stabilna lub niestabilna to dwukrotnie w ciągu doby.

Budesonid w inhalacji jest w zasadzie dobrze tolerowany. Dotyczy to zarówno produktów zawierających wyłącznie budesonid ale również i te kilku składnikowe (np budesonid - formoterol, lub budesonid - formoterol, glikopiryonium). Przewidywalne farmakologicznie działania niepożądane, takie jak tachykardia, drżenie, podrażnienie gardła i chrypka/dyspnoja, występowały z niewielką częstością (1-6,7%) (15).

Metabolizm budesonidu

Główna droga metabolizmu budesonidu przebiega poprzez wątrobowy izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego każdy lek, który zmienia aktywność CYP3A4, może zwiększać lub zmniejszać stężenie budesonidu w organizmie. W przypadku jednoczesnego podawania budesonidu i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, średnie stężenie budesonidu w osoczu zwiększa się z powodu zahamowania jego metabolizmu. Grejpfрут jest również silnym inhibitorem CYP3A4 i jego spożywanie nie jest zalecane podczas leczenia budesonidem. To zwiększone stężenie budesonidu predysponuje do ogólnoustrojowej toksyczności, takiej jak hiperkortyzolemia i zespół Cushinga.

Rozważając jednoczesne podawanie budesonidu i innych inhibitorów CYP3A4, na przykład związków makrolidowych, takich jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna, leków z grupy azoli - itraconazolu, leków przeciwwirusowych - rytonawiru, atazanawiru, indynawiru, nelfinawiru, sakwinawiru, leku przeciwdepresyjnego - nefazodonu, należy zachować ostrożność.

Osteoporoza

Osteoporoza jest poważnym i częstym powikłaniem długotrwałej (kilkunastoletniej) terapii wysokimi dawkami budesonidu. Dotyczy ona pacjentów w każdym wieku i obu płci i zależy od wielkości dawki i czasu trwania leczenia. U około 30% do 50% wszystkich pacjentów leczonych przewlekle budesonidem mogą

Zaćma

Zaćma jest dobrze poznanym powikłaniem leczenia steroidami systemowymi i jest związana z dawką i czasem trwania leczenia. Należy podkreślić, że terapia wziewna jest również obciążona ryzykiem wystąpienia zaćmy u chorych leczonych długotrwałe i przewlekle.

Całkowite zaprzestanie terapii może nie odwrócić zmian w soczewkach.

Pacjenci powinni być poddani okresowemu badaniu w lampie szczelinowej w celu wykrycia zmian zaćmy tylnej podłopatkowej. Pacjent wymaga również ścisłego monitorowania pod kątem oznak i objawów jaskry.

Eozynofilia obwodowa

Rzadko pacjenci przyjmujący wziewne steroidy zgłaszają się z powodu utrzymującej się eozynofilii obwodowej. Zawsze musimy pamiętać o możliwości wystę-

1 Ryc.

Wczesne próby dostosowanie GKS w terapii w XX wieku

Dekada	Steroid	Skóra	Nieżyt nosa	Astma
lata 50-te	hydrokortyzon	+	-	-
	Prednizolon	+		
	Deksametazon	+	+ (brak selektywności)	+ (brak selektywności)
lata 60-te	Triamcinolon	+		
	Betametazon	+	+ (1968)	
lata 70-te	Beklometazon	+	+	+(1972)

wystąpić złamania osteoporotyczne. Budesonid preferencyjnie wpływa na obrzeże korowe trzonu kręgu i kość beleczkową; najczęstszymi miejscami złamań są żebra i kręgi. Wielorakie mechanizmy, za pomocą których budesonid zmniejsza gęstość kości, obejmują zmniejszenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, hamowanie wydzielania hormonów steroidowych gonad oraz hamowanie tworzenia kości poprzez hamujący wpływ na osteoblasty i stymulację resorpcji osteoklastów poprzez zmiany w wytwarzaniu ligandu RANK i osteoprotegeryny.

Ponadto, negatywny wpływ budesonidu na wchłanianie wapnia z jelit może prowadzić do wtórnej nadczynności przytarczyc, dodatkowo przyspieszającej resorpcję kości.

Należy podkreślić że wszystkie te objawy są charakterystyczne dla terapii wziewnymi jak i systemowymi GKS. Jednakże częstość ich występowania w przypadku terapii wGKS, a zwłaszcza budesonidu jest dużo mniejsza od preparatów systemowych.

powania astmy jako objawów choroby np. w zapaleniu naczyń. Typowym przykładem jest zespół Churg Straussa. Zawsze należy poszukiwać objawów ostrzegawczych w postaci eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, neuropatii, nasilenia objawów ze strony układu oddechowego i (lub) powikłań sercowych w celu wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia steroidoterapii systemowej. Zdarzenia te zwykle, ale nie zawsze, następują w trakcie i po przejściu pacjentów ze steroidoterapii układowej na wziewną postać budesonidu i nie ma dowodów potwierdzających związek przyczynowy.

Choroba wrzodowa

Choroba wrzodowa: glukokortykoid zwiększa ryzyko rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej. Ze względu na podstępny początek krwotoku i perforacji wrzodów, stanowią one wyzwanie terapeutyczne, szczególnie w okresie pooperacyjnym w operacjach wymiany stawów, gdzie pacjenci wymagają terapii lekami przeciwzakrzepowymi. Duża czujność na powstawanie owrzodzeń u pacjentów otrzymu-



jących budesonid jest konieczna w przypadku podawania go z NLPZ.

Miopatia proksymalna kończyn

Podawanie budesonidu może powodować miopatię proksymalną kończyn i jest wskazaniem do przerwania leczenia. Może wpływać na mięśnie oddechowe i zmniejszać czynność oddechową, co stanowi istotny problem u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Powrót do zdrowia jest powolny i niepełny w przypadkach miopatii wywołanej steroidami.

Budezonid nie jest lekiem rozszerzającym oskrzela i dlatego jest przeciwwskazany do szybkiego łagodzenia skurczu oskrzeli w stanie astmatycznym lub innych epizodach zaostrzenia astmy, w których wymagane są intensywne działania terapeutyczne. Budezonid jest przeznaczony do leczenia podtrzymującego i profilaktycznego u pacjentów z astmą.

Połączenie budesonidu z długodziałającym β_2 agonistą jest zalecane w zapobieganiu zaostrzenia, i takie połączenie może być, a wręcz jest zalecane (16) jako lek przerywający napad silnego skurczu dróg oddechowych.

Budezonid jest przeciwwskazany u wszystkich pacjentów z nadwrażliwością na budezonid lub którykolwiek ze składników preparatu budesonidu w wywiadzie.

Wziewna doustna postać proszku budesonidu jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi alergiami na białka mleka. Preparat ten posiada zmikronizowany monohydrat laktozy, który zawiera śladowe ilości cząstek białka mleka i może wywoływać reakcje nadwrażliwości (17). Alergenowa nadwrażliwość krzyżowa związków kortykosteroidowych nie ma zbyt wiele dokumentacji klinicznej. Jednak ze względu na ich podobieństwo strukturalne i funkcjonalne nie można z całą pewnością wykluczyć potencjalnej reaktywności krzyżowej.

Monitorowanie chorych leczonych budezonidem

Pacjenci w trakcie terapii budezonidem muszą być monitorowani pod względem objawów i oznak oraz PFT (testy czynnościowe płuc) w celu oceny skuteczności leczenia i miareczkowania dawki. Ponieważ wątroba głównie metabolizuje budesonid, upośledzenie czynności hepatocytów może powodować kumulację budesonidu we krwi. Dlatego pacjenci z chorobami wątroby wymagają ścisłego monitorowania.

U pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe, tiazydowe i tiazydopodobne podczas stosowania budesonidu może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju hipokaliemii, wykraczające poza typowe dla stosowania tych leków. Pacjenci wymagają ścisłego monitorowania i obserwacji w celu wykrycia innych zdarzeń niepożądanych, jak opisano w punkcie Działania niepożądane budesonidu.

Szczególne sytuacje kliniczne

Covid-19

Kortykosteroidy wziewne są powszechnie dostępne, i co najważniejsze – bezpieczne.

Zostały zaproponowane jako metoda leczenia COVID-19 ze względu na ich ukierunkowane działanie przeciwzapalne w układzie oddechowym, gdzie prowadzą do redukcji ekspersji ACE-2 oraz TMPRSS2 (18).

Oba receptory pełnią kluczową rolę w mechanizmach wnikania wirusów SARS-CoV-2 do komórek układu oddechowego (19). Wykazano, że steroidy wziewne również zmniejszają namnażanie się wirusów w komórkach w warunkach in vitro (20).

Dostępne wyniki badań nad terapią wziewnym budezonidem sugerują, że nieco krótszy czas trwania objawów można osiągnąć, gdy terapia wziewnym budezonidem w dużej dawce jest rozpoczęta w ciągu kilku dni po wystąpieniu choroby COVID-19. Na podstawie istniejących badań nie można wykazać większego efektu klinicznego (21).

Obecnie sam budezonid podawany wziewnie oraz w połączeniu z innymi lekami, takimi jak formoterol (β_2 agonista) oraz lewamizol, (immunostymulator) jest przedmiotem badań klinicznych na całym świecie (22). Ramakrishnan i wsp. przeprowadzili randomizowane, otwarte badanie z zastosowaniem wziewnego budezonidu u dorosłych w ciągu 7 dni od wystąpienia łagodnych objawów COVID-19. Wyniki tego badania wskazują, że wczesne podanie wziewnego budezonidu zmniejszyło prawdopodobieństwo konieczności pilnej opieki medycznej i skróciło czas powrotu do zdrowia po wczesnym zakażeniu COVID-19 (23).

Zaostrzenia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest obecnie czwartą wiodącą przyczyną zgonów na świecie, ale przewiduje się, że do 2030 roku będzie trzecią wiodącą przyczyną zgonów (24). Przewiduje się, że w skali globalnej obciążenie POChP będzie wzrastać w kolejnych dekadach z powodu ciągłego narażenia na czynniki ryzyka POChP i starzenia się społeczeństwa (25). Zaostrzenia POChP definiuje się jako ostre pogorszenie objawów ze strony układu oddechowego, które powoduje konieczność zastosowania dodatkowego leczenia. Takie zaostrzenia są ważnym wydarzeniem w leczeniu POChP, ponieważ pogarsza stan zdrowia chorego, jak również przyspieszają proces przebudowy mięszu płucnego (26). Kortykosteroidy systemowe (KS) są zalecane przez wytyczne w leczeniu zaostrzeń POChP (27, 28). Jednak nadal istnieją pewne obawy dotyczące stosowania systemowych GKS, ponieważ pacjenci z POChP są zwykle starsi, o ograniczonej możliwości poruszania się i podatni na rozwój powikłań związanych ze steroidami. sGKS wywołują szereg działań niepożądanych, takich jak osteoporoza i związane z nią zwiększona łamliwość kości, ścieńczenie skóry, tworzenie się zaćmy tylnej podtorebkowej, nietolerancja glukozy i miopatia (29, 30, 31, 32). Poszukiwano zatem

Lista stosowanych skrótów w pracy

Skrót	Pełna nazwa
ACE2	Enzym konwertujący angiotensynę 2
BDP	betametazon
BUD	budesonid
CBP (HAT)	białko, które w szczególności wiąże się z aktywną, fosforylowaną formą białka wiążącego element odpowiedzi cyklicznegoAMP
GINA	Globalna Inicjatywa na rzecz Astmy. Globalna strategia leczenia i prewencji astmy
GOLD	Wytyczne Globalnej Inicjatywy na rzecz Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD)
GR	receptor glikokortykosteroidowy
HDCA2	deacetylaza histonowa 2
ILs	interleukiny
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
P450 (CYP3A4)	cytochrom P450
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
sGKS	systemowe glikokortykosteroidy
SK	kortykosteroidy systemowe
TMRSS2	gen kodujący białko należące do rodziny proteaz serynowych
TNF	czynnik martwicy nowotworów (kacchektyna)
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy

Prace nadesłano
26.03.2023
Zaakceptowano do
druku 13.04.2023

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoczonymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

produktów leczniczych, które zapewniałyby takie same wyniki terapeutyczne jak systemowe GKS w leczeniu zaostrzeń POChP, ale powodowałyby mniej działań niepożądanych. Kortykosteroidy wziewne mają dużą aktywność miejscową przeciwzapalną i małą ogólnoustrojową (14). W porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi kortykosteroidami do podawania miejscowego, takimi

jak dipropionian beklometazonu, propionian flutikazonu czy furoinian mometazonu, budesonid wywiera działanie szybciej (około 3 godzin).

Wytyczne Globalnej Inicjatywy na rzecz Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GINA) stwierdzają, że budesonid (BUD) jest odpowiednią alternatywą dla systemowych GKS w leczeniu zaostrzeń POChP (33). ■

Piśmiennictwo: 1. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):434-57. 2. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):819-27; quiz 28. 3. Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease. *Drugs.* 2019;79(16):1757-75. 4. Caryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, Maytum CK, Lake CF, Williams HL. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1950;25(17):482-6. 5. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J.* 2006;15(6):326-31. 6. Siegel SC, Heimlich EM, Richards W, Kelley VC. Adrenal Function in Allergy. Iv. Effect of Dexamethasone Aerosols in Asthmatic Children. *Pediatrics.* 1964;33:245-50. 7. Martin LE, Tanner RJ, Clark TJ, Cochrane GM. Absorption and metabolism of orally administered beclomethasone dipropionate. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;15(3):267-75. 8. Harris DM, Martin LE, Harrison C, Jack D. The effect of oral and inhaled beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clin Allergy.* 1973;3(3):243-8. 9. Spencer CM, McTavish D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs.* 1995;50(5):854-72. 10. Kalola UK, Ambati S. Budesonide. *StatPearls. Treasure Island (FL):2023.* 11. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax.* 2013;68(12):1105-13. 12. Cadinha S, Malheiro D, Rodrigues J, Castro E, Castel-Branco MG. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33(6):329-32. 13. Bircher AJ, Bigliardi P, Zaugg T, Makinen-Kiljunen S. Delayed generalized allergic reactions to corticosteroids. *Dermatology.* 2000;200(4):349-51. 14. Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs.* 1992;44(3):375-407. 15. Tukiainen H, Ryttila P, Hamalainen KM, Silvasti MS, Keski-Karhu J, Finnish Study G. Safety, tolerability and acceptability of two dry powder inhalers in the administration of budesonide in steroid-treated asthmatic patients. *Respir Med.* 2002;96(4):221-9. 16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [cited 2020 21.11.2020]. Available from: www.ginasthma.org. 17. Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(3):206-11. 18. Yu LM, Bafadhel M, Doward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843-55. 19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. 20. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol.* 2020. 21. Klimek L, Buhl R, Deitmer T, Plontke S, Wehrmann W, Merk H, et al. Recommendations for use of topical inhaled budesonide in COVID-19: A Position Paper of the German Society for Applied Allergy (AeDA) and the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHN). *HNO.* 2021;69(Suppl 2):35-8. 22. Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):846-7. 23. Ramakrishnan S, Bafadhel M. Inhaled budesonide for early treatment of COVID-19 - Authors' reply. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):e61. 24. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128. 25. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22. 26. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786-96. 27. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60. 28. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1941-7. 29. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(1):11-6. 30. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet.* 2000;355(9203):542-5. 31. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax.* 2001;56(4):279-84. 32. Dujovne CA, Azarnoff DL. Clinical complications of corticosteroid therapy. A selected review. *Med Clin North Am.* 1973;57(5):1331-42. 33. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GINA). Available from: <http://goldcopd.org>. 2017.