



Co w trawie piszczy o kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem

What's new about fluticasone propionate/salmeterol combination therapy

SUMMARY

This article discusses three studies, important from the authors' point of view, concerning the combination of fluticasone propionate with salmeterol, which were published within the last year. Most attention was devoted to issues related to the therapy of pulmonary complications of prematurity. The most important conclusions from studies assessing the impact of therapy with fluticasone propionate with salmeterol on the risk of COPD and asthma exacerbations are also presented.

W niniejszym artykule omówiono trzy, istotne z punktu widzenia autorów, badania dotyczące kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem, które zostały opublikowane w ciągu ostatniego roku. Najwięcej miejsca poświęcono zagadnieniom związanym z terapią płucnych powikłań wcześniactwa. Przedstawiono również najważniejsze wnioski z badań oceniających wpływ terapii propionianem flutykazonu z salmeterolem na ryzyko zaostrzeń POChP oraz astmy oskrzelowej.

Janeczek K.: Co w trawie piszczy o kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem. *Alergia*, 2023, 4; 29-31

Od połowy XX wieku wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) stanowią pierwszą linię leczenia astmy oskrzelowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Zmniejszają one nasilenie objawów astmy, częstość zaostrzeń, poprawiają parametry wentylacyjne płuc, jakość życia chorych, zmniejszają śmiertelność oraz obniżają bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia astmy [1].

Wziewne steroidy w kombinacji z długodziałającymi lekami bronchodylatacyjnymi mają również swoje miejsce w terapii pacjentów z POChP. Należy rozważyć ich zastosowanie przede wszystkim u chorych, którzy byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia POChP, doświadczają co najmniej 2 umiarkowanych zaostrzeń na rok, z eozynofilią we krwi obwodowej wynoszącą co najmniej 300 komórek/mikrolitr oraz ze współistniejącą astmą [2]. Wykazano, że zastosowanie wGKS w połączeniu z długodziałającym β_2 -mimetykiem (LABA) u pacjentów z umiarkowaną do bardzo ciężką postacią POChP skutkuje poprawą w zakresie parametrów czynnościowych płuc, jakości życia oraz redukcją częstości zaostrzeń [3].

Dokonując wyboru wGKS należy wziąć pod uwagę wiele czynników wpływających na efektywność i bezpieczeństwo farmakoterapii, w tym właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne.

Z farmakokinetycznego punktu widzenia „idealny” steroid wziewny to taki, który ma dużą lipofilność, długi czas retencji płucnej, wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, małą bio-

dostępność doustną, ulega w jak największym stopniu biotransformacji w wątrobie podczas pierwszego przejścia, łatwo tworzy połączenia z białkami osocza oraz jest szybko eliminowany z osocza.

Analiza dostępnego piśmiennictwa pozwala wnioskować, iż aktualnie najbliższe „idealnego” steroidu wziewnego jest propionian flutykazonu oraz cyklozoniid [4].

W niniejszym artykule omówiono trzy, istotne z punktu widzenia autorów, badania dotyczące kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem, które zostały opublikowane w ciągu ostatniego roku. Najwięcej miejsca poświęcono zagadnieniom związanym z terapią płucnych powikłań wcześniactwa.

1. Terapia propionianem flutykazonu z salmeterolem u dzieci w wieku szkolnym obciążonych przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem a ryzyko rozwoju POChP w wieku dorosłym

Już w 1977 roku Burrows i wsp. stwierdzili, że choroby układu oddechowego oraz zaburzenia obserwowane w badaniu spirometrycznym u dzieci stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób obturacyjnych układu oddechowego w wieku dorosłym. Wśród tych chorób znajduje się przewlekła choroba płuc związana z wcześniactwem [5]. Nasuwa się zatem pytanie, czy możemy zmodyfikować przebieg choroby układu oddechowego pojawiającej się na wczesnym etapie dzieciństwa,



Dr n. med.
Kamil Janeczek
ORCID
0000-0002-8163-873X

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk

Lek.
Edyta Brzozowska

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Violetta Opoka-Winiarska

Słowa kluczowe:
propionian flutykazonu, salmeterol, wcześniactwo, astma, POChP

Key words:
fluticasone propionate, salmeterol, prematurity, asthma, COPD

tak aby zmniejszyć ryzyko rozwoju POChP w kolejnych dekadach życia?

Rozwój układu oddechowego

Rozwój układu oddechowego rozpoczyna się już 24 dnia po zapłodnieniu, kiedy zarodek ma zaledwie 4 mm długości. Po urodzeniu układ oddechowy nadal się rozwija, dochodzi do zwiększania liczby pęcherzyków płucnych oraz ich wymiarów. W pierwszych dniach życia liczba pęcherzyków płucnych stanowi maksymalnie połowę liczby pęcherzyków u dorosłych, a docelową wartość osiąga dopiero w 8-10 r.ż. Jednak to nie koniec rozwoju układu oddechowego, w kolejnych latach nadal zwiększa się rozmiar pęcherzyków płucnych [6].

Jeżeli dziecko rodzi się przedwcześnie dochodzi do przerwania prawidłowego rozwoju płuc, co może skutkować krótko- i długoterminowymi problemami zdrowotnymi.

Płucne powikłania wcześniactwa

Wcześniactwo definiuje się jako urodzenie przed 37 tygodniem trwania ciąży. Częstość jego występowania w krajach rozwiniętych wynosi 5-10%. W 2022 roku w Polsce urodziło się prawie 23000 wcześniaków, co stanowi 7,35% wszystkich urodzeń [7].

Układ oddechowy oraz nerwy są najbardziej narażone na rozwój powikłań związanych z porodem przedwczesnym. Nasilenie następstw wcześniactwa jest odwrotnie proporcjonalne do wieku płodowego i stopnia niedojrzałości dziecka w chwili urodzenia.

Poród przedwczesny wiąże się z niedojrzałością strukturalną naczyń płucnych, ścian pęcherzyków oraz tkanki śródmiąższowej płuc, niedoborem surfaktantu oraz niewydolnością mechanizmów biorących udział w usuwaniu wolnych rodników tlenowych, co może stanowić podłoże do rozwoju choroby układu oddechowego.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby płuc związanej z wcześniactwem zaliczamy również: toksyczność tlenu, urazy wynikające ze stosowania wentylacji mechanicznej oraz infekcje w okresie nowo-

rodkowym. Najczęstszą przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem jest dysplazja oskrzelowo-płucna [8]. Niegdyś uważano, że tylko wcześniaki z rozpozną dysplazją oskrzelowo-płucną mają zwiększone ryzyko odległych powikłań płucnych. Jednak należy pamiętać, że również dzieci urodzone przedwcześnie, które nie spełniają kryteriów rozpoznania dysplazji stanowią grupę ryzyka zwiększonej częstości występowania chorób układu oddechowego [9].

Czy u dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem stwierdza się zaburzenia czynnościowe układu oddechowego

U większości dzieci z przewlekłą chorobą płuc w wieku przedszkolnym stwierdza się nawracające epizody świszczącego oddechu. Epizody te wymagają różnicowania z astmą oskrzelową wczesnodziecięcą, co niejednokrotnie może nastęrczać znacznych trudności. Obraz kliniczny jest podobny w obu grupach chorych. Jednak u dzieci z przewlekłą chorobą płuc stwierdza się gorszą odpowiedź na stosowane leki przeciwastmatyczne, a markery eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych wykazują niższe wartości w porównaniu do dzieci z astmą [10].

U dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem stwierdza się zaburzenia czynnościowe układu oddechowego już od okresu niemowlęcego. Najczęściej obserwuje się niższe wartości FEV1, FEV1/FVC oraz większą wartość objętości zalegającej (RV) [11]. Następstwa związane z upośledzeniem czynności płuc mogą być długotrwałe i sięgać nawet w dorosłość, stanowiąc podłoże do rozwoju POChP [12-14].

Czy wGKS wpływają na poprawę parametrów spirometrycznych u dzieci w wieku szkolnym obciążonych przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem

Przeprowadzone ponad 20 lat temu badania nie wykazały, aby beklometazon lub budezonid podawane wziewnie przez 1-4 miesiące wpływały na poprawę parametrów spirometrycznych u dzieci w wieku szkolnym urodzonych przedwcześnie [15,16].

W 2020 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc zwróciła uwagę na niską jakość danych dotyczących stosowania wGKS u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną i dlatego też nie zaleca rutynowego stosowania wGKS u tych chorych [17].

W jaki sposób u dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem poprawić parametry spirometryczne i jednocześnie zmniejszyć ryzyko rozwoju POChP w wieku dorosłym

Odpowiedź na to pytanie znajdujemy w artykule opublikowanym niedawno w wiodącym czasopiśmie pediatrycznym JAMA Pediatrics [18].

Brytyjscy badacze przeprowadzili podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie celem sprawdzenia, czy 12-tygodniowe leczenie propionianem flutykazonu lub kombinacją propionianu flutykazonu z salmeterolem wpływa na poprawę parametrów spirometrycznych u dzieci w wieku 7-12 lat, które urodzi-

1
Tab.

Charakterystyka dzieci włączonych do badania Goulden i wsp [18]

Tydzień ciąży, w którym nastąpił poród	ok. 29 tydz.
Średnia masa urodzeniowa	1400g
Inwazyjna wentylacja mechaniczna	ok. 50% dzieci
Wentylacja nieinwazyjna	ok. 30% dzieci
Rozpoznana dysplazja oskrzelowo-płucna	ok. 40% dzieci
Rozpoznane w przeszłości zapalenie oskrzelików	ok. 30% dzieci
Rozpoznana astma oskrzelowa	ok. 30% dzieci

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie poszczególnych zmiennych/cech wymienionych w tabeli 1.



ty się przedwcześnie (≤ 34 tygodnia ciąży). Z badania wykluczono dzieci obciążone wadą wrodzoną, chorobą układu krążenia oraz zaburzeniami neurorozwojowymi. Łącznie zrandomizowano 53 dzieci, w tym 20 do grupy stosującej tylko wGKS, 19 do grupy stosującej wGKS z LABA oraz 14 do grupy placebo. W tabeli 1 przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

W grupie stosującej propionian flutykazonu z salmeterolem uzyskano:

- przyrost wartości FEV1 o 14,1% większy niż w grupie placebo ($p = 0,002$ – różnica istotna statystycznie),
- przyrost wartości FEF25-75% o 19,5% większy niż w grupie placebo ($p = 0,03$ – różnica istotna statystycznie),
- przyrost wartości PEF o 20,7% większy niż w grupie placebo ($p < 0,001$ – różnica istotna statystycznie).

W grupie stosującej tylko propionian flutykazonu również uzyskano przyrost wartości FEV1, FEF25-75% oraz PEF, które jednak nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Podsumowując omawiane badanie należy stwierdzić, że zastosowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem u dzieci w wieku szkolnym obciążonych przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem wpływa na istotną poprawę parametrów spirometrycznych.

Goulden i wsp. chcąc wyjaśnić uzyskane wyniki powołują się na wcześniejsze badania, w których dowiedziono, że u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną stwierdza się nadmiernie rozwinięte mięśnie gładkie w dystalnych częściach układu oddechowego [19]. Dlatego też zastosowanie kombinacji wGKS z LABA versus tylko wGKS może odpowiadać za lepsze rezultaty.

2. Propionian flutykazonu z salmeterolem w terapii POChP u pacjentów z podwyższonym stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym

Chorzy na POChP, którzy doświadczają częstych zaostrzeń i stwierdza się u nich eozynofilię we krwi obwodowej wynoszącą co najmniej 300 komórek/mikrolitr lepiej odpowiadają na schematy lecznicze z zastosowaniem wGKS, w tym znaczeniu, że zmniejsza się u nich ryzyko zaostrzeń.

Należy jednak podkreślić, że eozynofilia krwi obwodowej jest zmiennym parametrem. Większą czułość w identyfikacji chorych z częstymi zaostrzeniami oraz dobrą odpowiedzią na wGKS wykazano dla eozynofilii w płwocinie [20].

Naukowcy z Tajwanu przeprowadzili badanie, w którym ocenili zależność między stężeniem tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO) a eozynofilią w płwocinie oraz przydatność FeNO jako biomarkera dobrej odpowiedzi na wGKS u pacjentów z POChP. Do badania włączono 134 chorych dotychczas nieleczonych z powodu POChP, których poddano stratyfikacji w oparciu o stężenie FeNO. Wyodrębniono grupę pacjentów z niskim poziomem ($< 23,5$ ppb) oraz wysokim poziomem FeNO ($\geq 23,5$ ppb). Następnie pacjenci zostali zrandomizowani do podgrupy stosującej propionian flutykazonu z sal-

meterolem lub do grupy stosującej bromek tiotropium. Badacze wykazali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem FeNO a eozynofilią w płwocinie. Bez względu na stosowane leczenie uzyskano zmniejszenie nasilenia objawów oraz poprawę w zakresie parametrów spirometrycznych (FEV1, FVC). Jednak tylko w grupie chorych z wyjściowo podwyższonym stężeniem FeNO i stosujących propionian flutykazonu z salmeterolem uzyskano istotną redukcję poziomu FeNO oraz eozynofilii, stężenia IL-8 oraz MMP-9 w płwocinie.

Korzystne zmiany profilu parametrów stanu zapalnego pod wpływem leczenia wGKS z LABA mogą zaowocować mniejszym ryzykiem rozedmy płuc oraz remodelingu dróg oddechowych.

Podsumowując, wysokie wyjściowe stężenie FeNO może służyć jako wskaźnik eozynofilowego zapalenia dróg oddechowych u pacjentów z POChP.

W tej grupie chorych lepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie kombinacji propionianu flutykazonu z salmeterolem niż tylko bromku tiotropium [21].

3. Wybór leku kontrolującego astmę a ryzyko zaostrzeń

Aktywność przeciwzapalna wGKS zależy głównie od dwóch elementów: powinowactwa do receptora (siły wiązania leku z receptorem) oraz liczby aktywowanych receptorów glikokortykosteroidowych. Zakłada się, że im wyższe powinowactwo GKS do receptora, tym większa jego aktywność przeciwzapalna. Spośród najczęściej stosowanych wGKS największe powinowactwo do receptora posiada propionian flutykazonu. Wiąże się on o 1,9 razy silniej z receptorem glikokortykosteroidowym niż budezonid [4]. Mając na uwadze różnice w aktywności przeciwzapalnej GKS nasuwa się pytanie, czy wybór wGKS może mieć wpływ na częstość zaostrzeń astmy?

Odpowiedź na to pytanie znajdujemy w niedawno opublikowanym artykule prezentującym wyniki symulowanego badania klinicznego [22]. Poniżej przedstawiamy najważniejsze wnioski z tego badania:

- regularne stosowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem lub budezonidu z formoterolem dają porównywalną poprawę w zakresie kontroli astmy,
- regularne stosowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem zaostrzeń astmy w porównaniu do regularnego stosowania budezonidu z formoterolem, dotyczy to również pacjentów z otyłością,
- pacjenci z otyłością 1 stopnia stosujący budezonid z formoterolem mają istotnie większe ryzyko zaostrzeń astmy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BMI,
- pacjenci z otyłością 1 stopnia stosujący propionian flutykazonu z salmeterolem nie mają większego ryzyka zaostrzeń astmy w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BMI.

**Prace nadesłano
20.11.2023
Zaakceptowano do
druku 24.11.2023**

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

Adres korespondencyjny:
dr n. med. Kamil Janeczek,
Klinika Chorób Płuc i
Reumatologii Dziecięcej II
Katedry Pediatrii UM w Lublinie,
ul. Prof. A. Gębali 6,
20-093 Lublin,
kamil.janeczek@umlub.pl