

Steroidofobii ciąg dalszy, czyli dobrze poznać wroga (a może przyjaciela?)

Dr n. med. Monika Antczak-Marczak, prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii
Katedra Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Częstość występowania astmy oskrzelowej ciągle rośnie. Liczba chorych na świecie osiągnęła już 300 milionów ludzi, a w roku 2025 ma osiągnąć 400 milionów. Astma jest przyczyną około 250 tysięcy zgonów rocznie (1). Koszty związane z jej leczeniem przewyższają wydatki na leczenie gruźlicy i AIDS łącznie (w USA 621 mld dolarów) (2,3). Te koszty to głównie leczenie zaostrzeń astmy.

Od lat 60. XX wieku steroidy są na pierwszej linii leczenia astmy oskrzelowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Przez ponad 40 lat nie pojawił się równie skuteczny lek. Jest to jedyna grupa leków, które zmniejszają śmiertelność z powodu astmy oskrzelowej: zastosowanie 1 opakowania steroidów wziewnych na miesiąc zmniejsza ryzyko zgonu ponad 12 razy! (4). Przewlekła steroidoterapia zmniejsza częstość zaostrzeń astmy, nadreaktywność oskrzeli, poprawia parametry wentylacyjne płuc, jakość życia chorych i, co podkreśla się najrzadziej, obniża bezpośrednio i pośrednio (związane z absencją w pracy) koszty leczenia astmy. NNT (*number needed to treat*) dla wGKS, czyli liczba chorych, których trzeba leczyć, aby zapobiec zaostrzeniu choroby wynosi tylko 3 (5). Dla porównania NNT dla długo działających agonistów β_2 -receptora (LABA) wynosi 47!

Dlaczego więc, skoro dysponujemy tak skutecznym narzędziem terapeutycznym jak wziewne steroidy, ciągle nie udaje się w pełni kontrolować astmy? Według badania AIRE tylko 5% pacjentów było leczonych tak, że spełniali kryteria pełnej kontroli (brak zaostrzeń choroby, nocnych przebudzeń, niezakłócona aktywność w ciągu dnia, prawidłowe wartości wentylacyjne płuc). Podobne wnioski wynikają z nowszego badania GOAL. Przyczyną braku sukcesu terapeutycznego w przypadku astmy jest między innymi steroidofobia. Termin ten w świetle przedstawionych korzyści wydaje się w naszych czasach (w czasach EBM - *Evidence Based Medicine*) wręcz śmieszny i niektórzy mogą mieć wątpliwości, czy w XXI wieku ktoś jeszcze obawia się wziewnych steroidów w leczeniu astmy? Są jednak dowody na to, że steroidofobia ciągle istnieje: w naszym kraju zużywa się średnio 3,5 opakowania (na miesięczną kurację) wGKS/rok, czyli mniej więcej 4 razy mniej niż powinno się zużywać! Dlaczego tak jest? Odpowiedź próbowano znaleźć w badaniu GAPP. Celem tego projektu była ocena postrzegania leczenia astmy przez pacjentów i lekarzy zajmujących się tym problemem. Badanie odbyło się w 16 krajach świata, wzięło w nim udział 1726 pacjentów i 1733 lekarzy. Wyniki badania były dość zaskakujące. Okazało się, że istnieją duże rozbieżności między lekarzami a pacjentami w postrzeganiu choroby i sposobu jej leczenia. Tylko 26% pacjentów stosowało się do zaleceń lekarza prowadzącego! Aż 45% chorych odstawiło wGKS lub zmieniło dawkowanie bez konsultacji ze swoim lekarzem. Przyczyny tego zjawiska przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Przyczyny zmiany leczenia przez pacjentów		
	Świat (%)	Polska (%)

ustąpienie lub istotne złagodzenie objawów choroby	45	53
obawa przed objawami ubocznymi (steroidofobia)	18	40
wystąpienie objawów ubocznych	21	31
wysoki koszt terapii	13	29
niewygodna forma leku	9	10

Jak widać z danych w tabeli 1 polscy pacjenci wyróżniają się pod względem obawy przed stosowaniem wziewnych steroidów. Prawdopodobnie tak niekorzystny wynik dla naszego kraju jest spowodowany brakiem przepływu informacji między pacjentem i lekarzem. Połowa chorych uważa, że nie omawia się z nimi działań niepożądanych wziewnej steroidoterapii. Z kolei ponad 90% lekarzy twierdzi, że poświęcają temu tematowi wystarczająco dużo czasu. **Tylko 2% lekarzy w Polsce informuje swoich chorych, że wypisuje im steroid!** Czy powodem jest brak partnerskich relacji lekarz-pacjent, czy też ze względu na rozpowszechnienie steroidofobii lekarz woli uniknąć drażliwego tematu w trosce o powodzenie terapii? Na szczęście problem obawy przed steroidami nie dotyczy już lekarzy. Pomimo alarmujących wyników badania GAPP 89% lekarzy wypisuje steroidy wziewne swoim podopiecznym. W Polsce wGKS są najczęściej wypisywanymi lekami na astmę ciężką (6).

Celem wszystkich lekarzy zajmujących się leczeniem astmy powinna być staranna edukacja chorych. Rzetelna wiedza o steroidoterapii wziewnej jest niezbędna już od poziomu lekarza rodzinnego. On jest pierwszym ogniwem, od którego zaczyna swą drogę pacjent. On też często decyduje o zmianie preparatu, np. na prośbę pacjenta. Dlatego każdy lekarz powinien mieć podstawową wiedzę o farmakokinetyce i farmakodynamice wziewnych steroidów, znać różnice między poszczególnymi preparatami, wiedzieć jakie zalety i wady mają różne inhalatory i jaki ma to wpływ na terapię. Wybór powinien być świadomy, a nie przypadkowy, np. pod wpływem wizyty przedstawiciela tej, czy innej firmy. Obecne na naszym rynku preparaty nie różnią się znacząco skutecznością działania. Wszystkie pod tym względem są bardzo dobrymi lekami. Z tego względu należy się kierować innymi właściwościami leków przedstawionymi w niniejszym artykule, które decydują o bezpieczeństwie terapii. Ograniczenie do minimum ryzyka wystąpienia objawów ubocznych po wziewnych steroidach powinno być głównym celem przyświecającym lekarzowi. Pojawienie się jakichkolwiek działań niepożądanych zmniejsza *compliance*, stanowi przyczynę przerwania terapii, zwiększa ryzyko zaostrzenia choroby, podważa zaufanie do lekarza, niejednokrotnie skłania pacjenta do szukania innych metod leczenia, np. w medycynie alternatywnej.

Znajomość farmakokinetyki poszczególnych preparatów oraz losów wziewnego steroidu w organizmie po zażyciu pojedynczej dawki leku jest niezbędna do oceny ryzyka wystąpienia objawów ubocznych u naszego pacjenta. Najważniejsze z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii są:

- powinowactwo leku do receptora cytoplazmatycznego (GR)
- biodostępność doustna
- biodostępność płucna
- lipofilność
- zdolność tworzenia estrów z kwasami tłuszczowymi
- wiązanie z białkami osocza (wielkość frakcji wolnej leku)
- klirens
- objętość dystrybucji

Te czynniki wpływają na tzw. indeks terapeutyczny leku. Oprócz wymienionych parametrów farmakokinetycznych liczą się też techniczne szczegóły, takie jak:

- rodzaj inhalatora (ciśnieniowy albo proszkowy)
- rodzaj nośnika (CFC albo HFA)
- typ inhalatora (wyjaśnienie w tekście)
- konsystencja leku (aerozol, roztwór, zawiesina, proszek)

Jak widać, lista czynników wpływających na to, czy u naszego pacjenta wystąpią objawy uboczne jest długa. Istotne są także osobnicze czynniki u danego chorego (dawka leku, choroby towarzyszące, np. nieżyt nosa, zaciekanie wydzieliny, podrażnienie spowodowane kaszlem, współistniejące narażenia, np. na zanieczyszczenia powietrza itd.). Wybierając preparat powinno się uwzględniać przynajmniej większą część wymienionych czynników. Poniżej przedstawiono aktualne wiadomości mające ułatwić każdemu lekarzowi poruszanie się wśród wielu dostępnych na rynku preparatów.

Losy wziewnego steroidu w organizmie

Z pojedynczej dawki leku użytej przez pacjenta część trafia do płuc (biodostępność płucna), pozostała część jest połykana, wchłaniana w przewodzie pokarmowym, a następnie metabolizowana w wątrobie (efekt pierwszego przejścia), skąd dociera do krążenia systemowego (biodostępność doustna). Tutaj "spotyka" się z dawką płucną, zakłada się, że 100% tej dawki wchłaniana z płuc do krążenia ogólnego. Dalsze losy leku w surowicy to wiązanie z białkami osocza. Frakcja niezwiązana, tzw. wolna, determinuje wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Losy każdego ze znanych steroidów są takie same, różnią się zasadniczo udziałem poszczególnych etapów (patrz niżej).

Powinowactwo leku do receptora cytoplazmatycznego (GR)

Steroidy wywierają swe farmakologiczne działanie przez receptor obecny w cytoplazmie. Lipofilny lek łatwo pokonuje błonę komórkową i łączy się z kompleksem receptora, aktywując go. Następnie receptor wnika do jądra komórki i wiąże się z sekwencją GRE (*glucocortycoid response element*) w DNA. Następstwem tego jest zarówno aktywacja, jak i hamowanie (represja) różnych genów pociągające za sobą skutki tak pozytywne (przeciwzapalne), jak i negatywne (objawy uboczne). Molekularny mechanizm działania GKS jest już dobrze poznany i był przedmiotem wielu publikacji w ostatnich latach, więc nie będzie omawiany w niniejszej pracy.

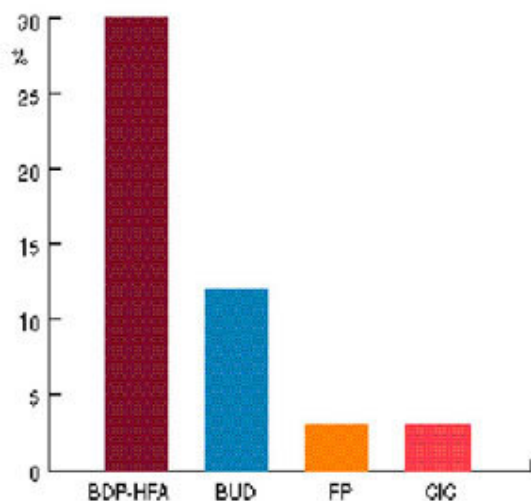
Powinowactwo, czyli siła wiązania z receptorem jest odnoszone do deksametazonu, dla którego przyjęto wartość 100. Najwyższe powinowactwo do receptora ma propionian flutikazonu (FP) - 1800, tzn., że dawka 1800 µg odpowiada za podobny efekt kliniczny, co dawka 100 µg deksametazonu. Z tego powodu wprowadzono pojęcie dawek równoważnych steroidów do porównywania skuteczności tych leków. Znajomość tych dawek jest niezwykle ważna przy zamianie preparatów, dlatego przedstawiam je w tabeli 2.

Tabela 2. Dobowe dawki równoważne steroidów wziewnych dla dorosłych i dzieci < 5. r.ż.						
Lek	Dawka mała (µg)		Dawka średnia (µg)		Dawka duża (µg)	
	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci

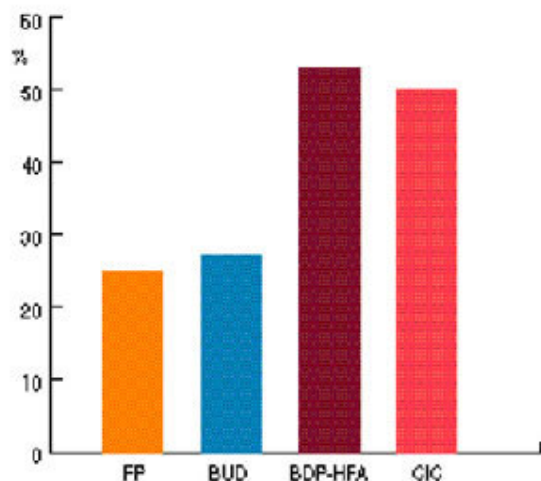
BDP-CFC	200-500	100-200	500-1000	200-400	>1000-2000	>400
BDP-HFA	100-250		250-500		>500-1000	
BUD	200-400	100-200	400-800	200-400	>800-1600	>400
CIC	80-160	80-160	160-320	160-320	>320-1280	>320
FP	100-250	100-200	250-500	200-500	>500-1000	>500
MP	200-400	100-200	400-800	200-400	>800-1200	>400
BDP-CFC - dwupropionian beklometazonu z nośnikiem chlorofluorokarbonowym; BDP-HFA - dwupropionian beklometazonu z nośnikiem hydrofluoroalkanowym; BUD - budezonid; CIC - cyklezonid, FP - propionian flutikazonu, MP - pirośluzan mometazonu						

Biodostępność doustna i płucna

Znaczna część leku po inhalacji ulega depozycji w jamie ustno-gardłowej, a następnie jest połykana, wchłaniana i metabolizowana w wątrobie. Na doustną biodostępność składa się stopień depozycji leku w jamie ustnej oraz wielkość efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Na biodostępność całkowitą leku składają się z kolei dostępność doustna i płucna. Im mniejsza biodostępność doustna, tym większa płucna i odwrotnie. Lek jest tym lepszy, im posiada mniejszą dostępność doustną, a większą płucną. (rycina 1 i 2).



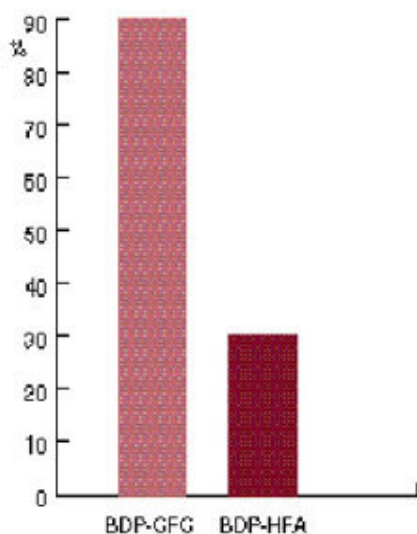
Rycina 1. Biodostępność doustna wziętych GKS (BDP-HFA-dwupropionian beklometazonu; BUD-budezonid; FP-propionian flutikazonu; CIC-cyklezonid w formie aktywnej)



Rycina 2. Biodostępność płucna wziewnych GKS (BDP-HFA-dwupropionian beklometazonu; BUD-budezonid; FP-propionian flutikazonu; CIC-cyklezonid w formie aktywnej)

Dwupropionian beklometazonu (BDP) oraz cyklezonid (CIC) są prolekami, to znaczy że w jamie ustnej są w formie nieaktywnej, dopiero w płucach ulegają aktywacji przez esterazy. Wysoce wybiórcza aktywność "oddechowych" esteraz dla cyklezonidu sprawia, że lek ten cechuje unikalna swoistość narządowa (działanie ograniczone do płuc i nosa), a co za tym idzie minimalne ryzyko lokalnych działań ubocznych, porównywalnych z placebo. W przypadku beklometazonu swoistość esteraz jest mniejsza. BDP jest rozkładany głównie do 17-monopropionianu beklometazonu (BMP), a także do dwóch słabszych metabolitów.

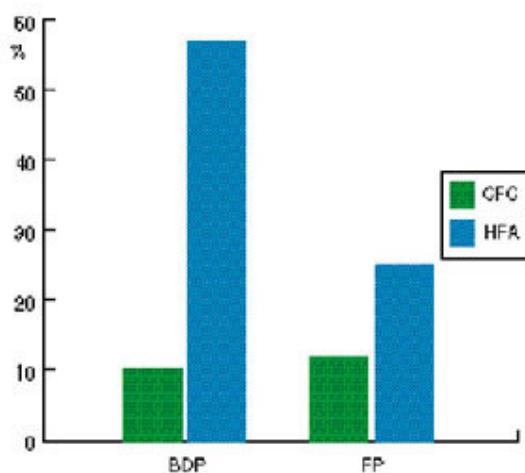
Na biodostępność doustną niebagatelny wpływ ma rodzaj nośnika i inhalatora. Zamiana CFC na HFA powoduje w przypadku beklometazonu spadek depozycji ustno-gardłowej z 90% do 30% (rycina 3) (patrz dalej). Nadal jednak pozostaje ona dość wysoka dla tego leku, a to dzięki niewielkiemu efektowi "pierwszego przejścia" w wątrobie. Ten niekorzystny dla beklometazonu efekt jest niwelowany przez wysoką zdolność wiązania z białkami osocza (98,4%); więc wynik końcowy - frakcja wolna, odpowiedzialna za ryzyko działań systemowych, jest bardzo niska - 1,12% aktywnego leku (7,8).



Rycina 3. Wpływ zamiany nośnika z CFC na HFA na biodostępność doustną beklometazonu (BDP-dwupropionian beklometazonu)

W przypadku inhalatorów ciśnieniowych pMDI (*pressurized metered dose inhaler*) dostępność doustna wynosi nawet do 90%, czego konsekwencją jest niska depozycja płucna: 8-12% (9,10,11). Tak wysoka wartość depozycji ustno-gardłowej jest wywołana dużą prędkością wyrzutu aerozolu (100 km/h!) oraz brakiem koordynacji wdechu z uwolnieniem leku. Zastosowanie przystawek objętościowych podnosi dostępność płucną zaledwie do 14-15% (12). Wadą przystawek jest to, że działające w nich siły elektrostatyczne przyciągają cząstki aerozolu i zmniejszają ilość leku docierającą do jamy ustnej nawet o połowę (13).

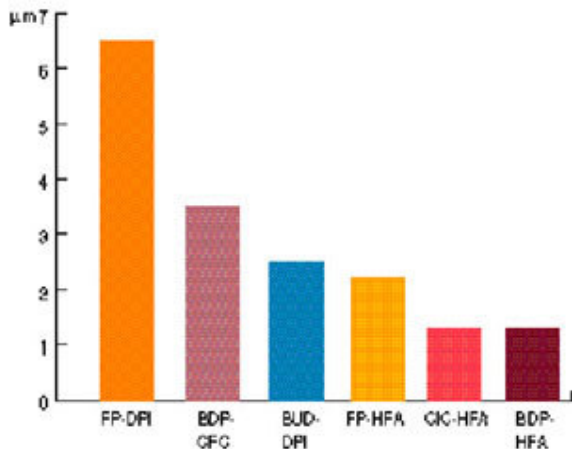
Nośnik HFA generuje mniejszą prędkość początkową, co powoduje zmniejszenie depozycji doustnej, a wzrost płucnej, nawet do ponad 50%. Dotyczy to tylko leków istniejących w formie roztworów, czyli beklometazonu-HFA i cyklezonidu (rozpuszczają się w nośniku). Próba zamiany CFC na HFA w przypadku flutikazonu nie dała spodziewanych rezultatów, ponieważ lek nie rozpuszcza się w nośniku - tworzy zawiesinę. Dlatego wzrost depozycji płucnej jest umiarkowany: z 12-15% do 26% (14) (rycina 4).



Rycina 4. Wpływ zamiany nośnika z CFC na HFA na biodostępność płucną beklometazonu i flutikazonu (BDP-dwupropionian beklometazonu; FP-propionian flutikazonu)

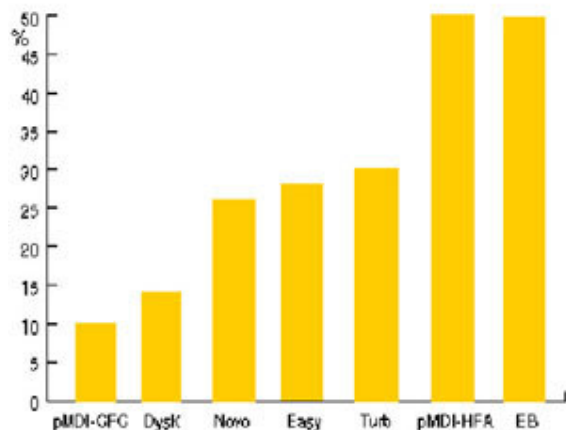
Na depozycję płucną oprócz rodzaju nośnika (w inhalatorach typu pMDI) wpływa w sposób zasadniczy wielkość cząstek leku i ich higroskopijność. Dostępne inhalatory generują cząstki o rozmiarach od 0,1 μm do 50 μm . W układzie oddechowym deponowane są cząstki wielkości 1-10 μm ; większe od 10 μm pozostają w jamie ustno-gardłowej i krtani, cząstki wielkości 5-10 μm osiadają w dużych oskrzelach, od 1 μm do 5 μm - w małych oskrzelach i oskrzelikach płucnych, a poniżej 1 μm - w pęcherzykach płucnych (15,16). Proces zapalny w astmie toczy się w oskrzelach o średnicy 0,5-2 μm i tam też jest największe zagęszczenie receptorów glikokortykosteroidowych. Wynika z tego, że ani cząstki większe od 5 μm , ani mniejsze od 1 μm nie są pożądane z punktu widzenia terapii steroidami wziewnymi (inaczej jest z agonistami β_2 -receptora). Tak zwana frakcja respirabilna to cząstki o wymiarach 1-2 μm . Podważana przez niektórych rola higroskopijności, czyli zjawiska "puchnięcia" cząstek leku, miałaby sprawiać, że lek o średnicy 1 μm osiąga wielkość ostateczną 2,6 μm , która jest optymalna (17). Frakcja respirabilna w inhalatorach pMDI-

CFC stanowi zaledwie 5-30% wszystkich cząstek (18,19). Inhalatory z HFA mają pod tym względem dużo korzystniejsze parametry, większość cząstek ma średnicę około 1,1 μm (rycina 5). Oczywiście jest, że automatycznie rośnie depozycja płucna, jak wspomniano dla beklometazonu aż 5-krotnie! (z około 4-10% do 55-60% wg różnych autorów). Przekłada się to w prosty sposób na skuteczność kliniczną: dawka równoważna BDP-HFA jest 2-krotnie mniejsza od dawki BDP-CFC. Inhalatory suchego proszku (DPI) emitują 12-40% cząstek wielkością zbliżonych do frakcji respirabilnej (dokładnie 3-5 μm), a co się z tym bezpośrednio wiąże ich depozycja płucna rośnie do 30% (20,21)



Rycina 5. Średni rozmiar cząstek wGKS uzyskiwanych z różnych inhalatorów (MMAD - *mass median aerodynamic diameter*) (FP-propionian flutikazonu, BDP-dwupropionian beklometazonu, BUD-budezonid, CIC-cyklezonid, DPI-inhalator suchego proszku, CFC-chlorofluorokarbon, HFA-hydrofluoroalkan) (49,50)

W końcu na biodostępność płucną wpływa rodzaj inhalatora. Maksymalną depozycją płucną cechują się inhalatory ciśnieniowe z nośnikiem HFA (beklometazon i cyklezonid), najniższą inhalatory DPI typu dysk oraz ciśnieniowe z nośnikiem CFC (rycina 6).



Rycina 6. Wpływ rodzaju inhalatora na depozycję płucną (Novo-Novolizer, Easy-Easyhaler, Turb-Turbuhaler, Easi Breathe) (51)

Lipofilność

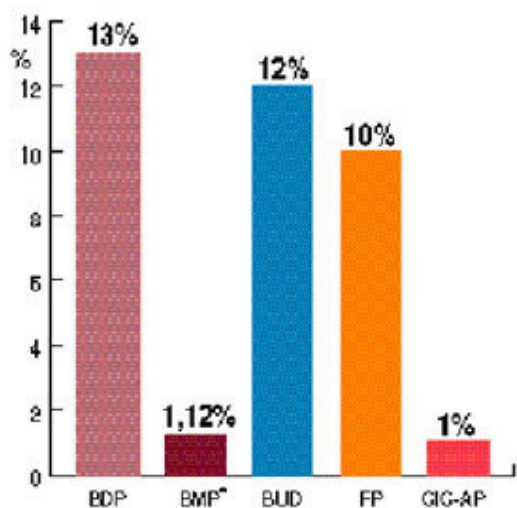
Steroidy muszą pokonać błonę fosfolipidową, aby dotrzeć do kompleksu receptora GR. O tym, czy lek łatwo dyfunduje przez tę barierę decyduje m.in. lipofilność, czyli stopień polaryzacji. Zatem lek o większej lipofilności będzie miał też większe powinowactwo do receptora GR. Lipofilność steroidów uszeregowana od największej do najmniejszej przedstawia się następująco: cyklozolid>propionian flutikazonu>monopropionian beklometazonu>dwupropionian beklometazonu>budezonid (22).

Wiązanie z lipidami (estryfikacja wGKS)

Tworzenie estrów z kwasami tłuszczowymi umożliwia lekom dłuższy pobyt (retencję) w płucach. Koniugaty lipidowe są magazynem leku (*depot*), z którego jest on powoli uwalniany przez lipazy. Zdolność estryfikacji jest cechą pożądaną, wydłuża się bowiem retencja leku w płucach i czas jego działania. Nie wszystkie steroidy posiadają tę właściwość. Budezonid i cyklozolid mają grupę hydroksylową przy C-21, co warunkuje tworzenie estrów z kwasami tłuszczowymi. Z tego względu leki te można dawkować raz dziennie. W przypadku budezonidu jednak tylko 5-10% zainhalowanego leku tworzy koniugaty, reszta jest szybko absorbowana (23).

Wiązanie z białkami osocza

Duża zdolność wiązania leku z białkami osocza jest bardzo cenną cechą steroidu, bowiem warunkuje jego bezpieczeństwo w zakresie działań systemowych. Lek związany jest nieaktywny. Im mniejsza frakcja wolna, tym mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych skutków ubocznych. W odróżnieniu od wiązania z kwasami tłuszczowymi wiązanie z białkami nie jest prawdziwym wiązaniem chemicznym, ale wiązaniem elektrostatycznym, a więc łatwo odwracalnym. Częsteczka leku tylko przylega do powierzchni białka tworząc "luźny" związek, z którym może się z łatwością łączyć i rozłączać (rycina 7).



Rycina 7. Frakcja wolna wGKS (BDP-dwupropionian beklometazonu; BMP-monopropionian beklometazonu; BUD-budezonid; FP-propionian flutikazonu; CIC-AP-aktywny produkt cyklozolidu) *wg niektórych autorów monopropionian beklometazonu wiąże się z białkami osocza w 98,4%, wtedy frakcja wolna leku wynosiłaby 1,12% (7,8)

Klirens (CI)

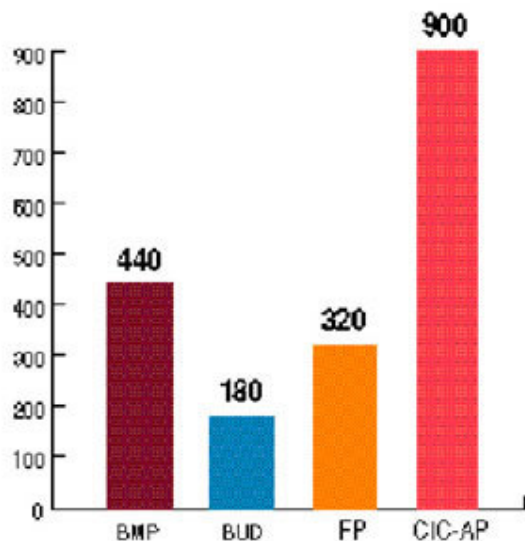
Im szybciej lek jest eliminowany z krążenia systemowego, tym mniejsze jest ryzyko działań niepożądanych. Klirens oznacza objętość krwi oczyszczaną z leku w jednostce czasu. Dla leków metabolizowanych w wątrobie (jak wGKS) wartość klirensu wyznacza przepływ krwi przez wątrobę, tj. około 90 l/h. Wszystkie wGKS mają maksymalny możliwy klirens (około 90 l/h) (tabela 3). Dwa proleki, beklometazon i cyklezonid mają klirensy przekraczające tę wartość (BMP-130 l/h; CIC-230 l/h), co świadczy o ich dodatkowym, pozawątrobowym metabolizmie. Im większy klirens, tym wyższy indeks terapeutyczny leku.

Tabela 3. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne najczęściej stosowanych steroidów wziewnych (7,10,28,29)

Parametry farmakokinetyczne	BDP-CFC	BDP-HFA	BUD TH	FP-HFA	CIC-HFA
Powinowactwo do receptora (względem deksametazonu)		BDP-53 BMP-1345	935	1800	CIC-12 Des-CIC-1212
Depozycja w jamie ustnej	70-90%	30%	11%	<1%	<1%
Depozycja płucna	4-8%	55-60%	28%	26%	51%
Lipofilność	Wysoka	Wysoka	Niska	B. wysoka	B. wysoka
Fracja wolna	13%	1,12%	12%	10%	<1%
Eliminacja z ustroju (klirens)		BDP-150 l/h BMP-120 l/h	84 l/h	69 l/h	228 l/h
Tworzenie estrów	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
Prolek	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Objętość dystrybucji (Vd)

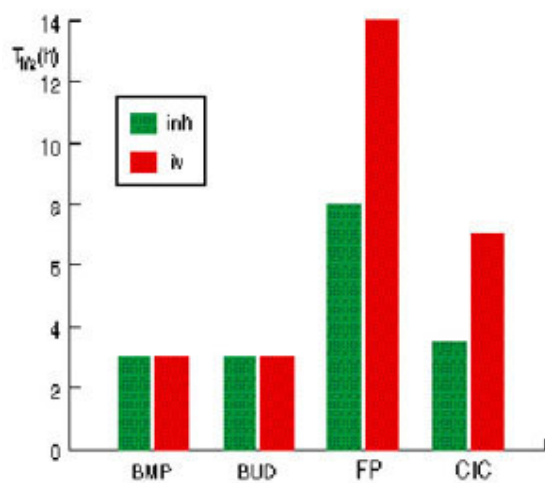
Jest to parametr farmakokinetyczny, który informuje o rozmieszczeniu leku w tkankach obwodowych. Im większa objętość dystrybucji, tym lepsza penetracja leku do tkanki docelowej i tym mniejsze stężenie leku w osoczu, a więc mniejsze ryzyko działań ubocznych (rycina 8).



Rycina 8. Objętość dystrybucji wGKS (BMP-monopropionian beklometazonu; BUD- budezonid; FP-propionian flutikazonu; CIC-AP- aktywny produkt cyklezonidu)

Czas połowicznego rozpadu ($T_{1/2}$)

Jest to czas potrzebny do tego, aby ilość leku w surowicy zmniejszyła się o 50% wartości wyjściowej. Zależy on od klirensu i objętości dystrybucji. Leki z szybkim klirensiem mają krótki $T_{1/2}$, leki z dużą V_d mają długi $T_{1/2}$. W przypadku wGKS należy rozgraniczyć $T_{1/2}$ leku podanego dożylnie od $T_{1/2}$ leku podanego wziewnie. Różnica między tymi dwoma czasami informuje o absorpcji leku z płuc do krążenia ogólnego (tzw. MAT - *mean absorption time*). Duża różnica świadczy o powolnej absorpcji, a tym samym długim czasie oddziaływania w płucach. Jak widać na rycinie 9 beklometazon i budezonid mają takie same czasy po podaniu wziewnym i dożylnym, co świadczy o szybkiej absorpcji do krwioobiegu i krótkiej retencji w płucach. Najwyższe wartości MAT ma propionian flutikazonu i cyklezonid (24) (rycina 9).



Rycina 9. $T_{1/2}$ (h) wGKS podanych wziewnie i dożylnie (BMP-monopropionian beklometazonu; BUD-budezonid; FP-propionian flutikazonu; CIC-cyklezonid)

Idealny steroid?

Jak wynika z przytoczonych danych o farmakokinetyce i farmakodynamice wGKS idealny lek to ten, który ma duże powinowactwo do receptora, dużą i długą depozycję płucną, niską biodostępność doustną, wysoki klirens (szybka eliminacja z ogólnego krążenia), dużą objętość dystrybucji, możliwość tworzenia estrów, dużą zdolność wiązania z białkami osocza. Taki lek ma najkorzystniejszy indeks terapeutyczny.

Wpływ rodzaju inhalatora na wartości farmakologiczne wGKS

Obecnie dostępne są dwa rodzaje inhalatorów: ciśnieniowe (pMDI) i inhalatory suchego proszku (DPI - *dry powder inhaler*). Wadą pierwszego typu jest konieczność koordynacji wdechu z uwolnieniem aerozolu, z czym ma problem około 70% pacjentów. Pacjenci popełniają liczne błędy podczas inhalacji leku z pMDI: brak zatrzymania oddechu na szczycie wdechu, brak wstrząśnięcia przed użyciem, efekt zimnego freonu, czyli odruchowe przerwanie wdechu na skutek niskiej temperatury aerozolu, zmienność uwalnianej dawki w zależności od temperatury otoczenia (25). Te błędy zwiększają znacznie depozycję steroidu w jamie ustnej, narażając pacjenta na ryzyko miejscowych działań niepożądanych. Nowy bezfreonowy nośnik HFA wyeliminował efekt zimnego freonu (aerozol ma temperaturę +5°C) i poprawił depozycję płucną.

Inhalatory suchego proszku eliminują problem koordynacji wdechu z uwolnieniem leku. Wadą ich jest konieczność wygenerowania odpowiednio dużego przepływu wdechowego, aby pokonać opór zlepionych w konglomeraty cząstek leku. Dla dzieci, osób starszych i z zaawansowanymi chorobami płuc ogranicza to korzystanie z tego typu inhalatorów. Inną wadą tych inhalatorów jest duża zmienność pojedynczych dawek leku, a zwłaszcza frakcji drobnocząsteczkowej (26). Największą zmienność rozdrobnienia w zależności od przepływu obserwuje się w przypadku Turbuhalera, najmniejszą dla Easyhalera i Novolizera (27).

W tabeli 3 zestawiono najważniejsze parametry różnicujące poszczególne preparaty wziewnych GKS.

Objawy niepożądane wGKS

Ogólnoustrojowe działanie wziewnych steroidów były szczegółowo analizowane (4), znacznie mniej uwagi poświęcano miejscowym powikłaniom wziewnej steroidoterapii. Poniżej krótko omówiono kilka najczęstszych miejscowych objawów.

Kandydoza jamy ustnej

Uważa się, że kandydoza jamy ustnej spowodowana jest obniżeniem miejscowej odporności, a także wzrostem stężenia glukozy w ślinie, co stymuluje wzrost *Candida albicans* (30,31). Określana częstość występowania tego objawu różni się znacznie w zależności od metod i kryteriów diagnostycznych (od <1% do nawet 70%). Ryzyko kandydozy zależy od rodzaju steroidu, dawki i częstotliwości zażywania (tabela 4). Rośnie ono znacznie, gdy pacjent dodatkowo przyjmuje doustne steroidy, antybiotyki lub doustne leki przeciwcukrzycowe (32).

Tabela 4. Częstość występowania miejscowych objawów niepożądanych po różnych wGKS				
Lek	Kandydoza jamy ustnej	Dysfonia/chrypka	Ból/zapalenie gardła	Kaszel

FP (88-440 µg/24h)	2-5	3-8	10-14	<3
BUD (200-800 µg/24h)	2-4	1-6	5-10	<3
BDP (84 µg/24h)	-	<2	14	<2
CIC(80-1280 µg/24h)	0-1	0-2	4-5	-
FP - propionian flutikazonu; BUD - budesonid; BDP - beklometazon; CIC - cyklozonid				

W badaniu porównującym dwa wziewne preparaty: propionian flutikazonu i beklometazon wykazano znamienne większą częstość kandydozy po stosowaniu flutikazonu (33). Opisywane powyżej właściwości cyklozonidu sprawiają, że wywołuje on kandydozę w stopniu równym placebo. W badaniu II i III fazy obejmującym 6846 pacjentów porównywano cyklozonid 80-1280 µg/24h, budesonid 400 µg/24h, flutikazon 176-880 µg/24h i placebo. Częstość kandydozy, chrypki i zapalenia gardła była niższa w grupie cyklozonidu i równa placebo. Efekt nie zależał od dawki (34). W ciągu 12 tygodni leczenia cyklozonidem kandydozę obserwowano z częstością 2,5% w porównaniu z 22% u chorych leczonych propionianem flutikazonu (35).

Używanie komórek objętościowych i płukanie jamy ustnej zmniejsza ryzyko kandydozy. W leczeniu stosuje się z powodzeniem nystatynę i amfoterycynę B (36,37).

Dysfonia i chrypka

Częstość występowania dysfonii i chrypki jest również bardzo zróżnicowana w zależności od użytego kwestionariusza, weryfikacji klinicznej zgłaszanych objawów lub jej braku oraz niewłaściwego różnicowania objawów. Według różnych autorów symptomy te pojawiają się u 5-50% pacjentów leczonych wGKS.

Etiologia dysfonii jest nieznaną. Wystąpienie tego powikłania zależy od dawki leku i stopnia dyskiinezy mięśni napinających struny głosowe. Badanie laryngologiczne w niektórych przypadkach nie ujawnia żadnych zmian, w innych stwierdza się nieprawidłowości błony śluzowej, zmiany pozycyjne albo nadczynność nagłośni (38).

Inhalatory typu MDI częściej wywołują powyższe objawy. Zamiana MDI na DPI zmniejsza częstość dysfonii z 21% do 6% (39). Propionian flutikazonu nieco częściej powoduje dysfonię niż beklometazon, czy budesonid (40, 41). Komory objętościowe są mało skuteczne w prewencji chrypki i dysfonii.

Zapalenie gardła

Częstość tego powikłania wziewnej steroidoterapii ocenia się na 4-25%. Objawy zapalenia gardła to: ból, podrażnienie, niekiedy ból przy połykaniu. Metaanaliza 48 badań wykazała, że ryzyko wystąpienia tego powikłania jest wyższe w przypadku propionianu flutikazonu niż beklometazonu lub budesonidu (42).

Kaszel

Odruchowy kaszel podczas inhalacji jest częstym objawem. Przyczyną jest drażniące działanie fluorokarbonów lub detergentów (43,44). W jednym z badań wykazano, że aż 40% dzieci prezentuje ten objaw po inhalacji beklometazonu lub budezonidu (45). Nie było różnic w występowaniu kaszlu między tymi dwoma preparatami, ale zauważono częstsze występowanie kaszlu u kobiet, jak również podczas stosowania wyższych dawek steroidów (46).

Komory objętościowe nie zmniejszają ryzyka kaszlu (47), odwrotnie niż inhalatory DPI. Jednakże DPI zawierające laktozę powodują kaszel częściej niż DPI bezlaktozowe (48).

Do rzadszych objawów ubocznych wziewnej steroidoterapii należą: dermatitis perioralis oraz przerost języka (tabela 5).

Objaw	Częstość w %
Kaszel	39,7
Pragnienie	21,9
Chrypka	14,1
Dysfonia	11,1
Kandydoza	10,7
Dermatitis perioralis	2,9
Przerost języka	0,1

Objawy uboczne wziewnej steroidoterapii po uwzględnieniu ich wszechstronnego działania przeciwzapalnego są praktycznie nieistotne i nie powinny być przyczyną unikania tych leków. Znajomość przytoczonych właściwości farmakokinetycznych oraz zalet i wad technicznych poszczególnych nośników i inhalatorów pozwala na redukcję lub eliminację rzadkich objawów miejscowych, a tym samym poprawę compliance.

Adres do korespondencji:

dr Monika Antczak-Marczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii UM w Łodzi

Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

tel. 042 678 75 05, fax 042 678 21 29

Piśmiennictwo:

1. www.ginasthma.org
2. Mellis C.M., Peat J.K. Woolcock A.J.: The costs of asthma: can it be reduced? *Pharmacoeconomics* 1993, 3: 205-219.
3. WHO. Fact sheet 206. Bronchial asthma. 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en/print.html> (accessed October 24, 2005).
4. Kuna P.: Praktyczne zasady leczenia astmy. *Terapia* 2006, 4: 5-12.
5. Powell H., Gibson P.: Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence based approach. *Med. J. Australia* 2003, 5: 223.

6. www.gappsurvey.org
7. Derendorf H.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir. Med.* 1997, 91: 22-8.
8. Derendorf H., Hochhaus G., Meibohm B. i wsp.: . Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101: 440-6.
9. Lipworth B.J., Jackson C.M.: Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. *Drug Safety* 2000, 23: 11-33.
10. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J.: Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998, 12: 1346-1353.
11. Bethke T.D., Boudreau R.J., Hasselquist B.E. i wsp.: High lung deposition of ciclesonide in 2D and 3D imaging. *Eur. Respir. J.* 2002, 20 (suppl 38): 109.
12. Barry P.W., O'Callaghan C.: The optimum size and shape of spacer devices for inhalational therapy. *J. Aerosol. Med.* 1995, 8: 303-305.
13. Hisgaard H.: Improved holding chamber for treatment of young asthma children with pressurized metered dose inhalers (pMDI). *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 1095.
14. Pritchard J.N.: The influence of lung deposition on clinical response. *J. Aerosol. Med.* 2002, 15: 325-330.
15. Alkiewicz J.: Leczenie inhalacyjne i rehabilitacja układu oddechowego u dzieci i dorosłych. Wydawnictwo Volumed, Wrocław 1995.
16. Martonen T.B.: Analytical model of hygroscopic particle behavior in human airways. *Bull. Math. Biol.* 1982, 44: 425-442.
17. Finlay W.H., Stapleton K.W.: Undersizing of droplets from a vented nebulizer caused by aerosol heating during transit through an Andersen impactor. *J. Aerosol. Sci.* 1999, 30: 105-109.
18. Tashkin D.F.: Extra-fine corticosteroid aerosols from hydrofluoroalkane-134 a metered dose inhalers: potential advantage and disadvantages. *Chest* 1999, 115: 316-318.
19. Borgstrom L.: The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 104: 246-249.
20. Dolovich M.: New propellant-free technologies under investigation. *J. Aerosol. Med.* 1999, 12: 9-17.
21. Newman S.P., Moren F., Trofast E. i wsp.: Deposition and clinical efficacy of terbutaline sulphate from Turbuhaler, a new multi-dose inhaler. *Eur. Respir. J.* 1989, 2: 247-252.
22. Miller-Larson A., Axelsson B.O., Brattsand R. i wsp.: Variable lipophilicity of budesonide: Comparison with fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. *Eur. Respir. J.* 2003, 22 (suppl 45): 332.
23. Miller-Larsson A. i wsp. Reversible Fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos.* 1998, 26: 623-30.
24. Meibohm B. i wsp.: Absorption profiles of inhaled corticosteroids [abstract 1401]. *Pharm. Res.* 1997, 14 (suppl 11): 41.
25. Williams R.O., Barron M.K.: Influence of temperature on the emitted dose of an oral metered dose inhaler. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, 24: 1043-1048.
26. Palander A., Mattila T., Karka M. i wsp.: In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin. Drug Invest.* 2000, 20: 25-33.
27. Hirst P.H., Bacon R.E., Pitcairn G.R. i wsp.: A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir. Med.* 2001, 95: 720-727.
28. Daley-Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R. i wsp.: Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *J. Clin. Pharmacol.* 2001, 51: 400-409.
29. Nave R., Bethke T., Seiberling M. i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide and its active principle after inhalative and intravenous administration in healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 2002, 20 (suppl 38): 110.
30. Toogood J.H.: Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*

- 1990, 141: 89-96.
31. Knight L., Fletcher J.: Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J. Infect. Dis.* 1971, 123: 371-377.
 32. Kennedy W.A., Laurier C., Gautrin D. i wsp.: Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *J. Clin. Epidemiol.* 2000, 53: 696-701.
 33. Fukushima C., Matsuse H., Tomari S. i wsp.: Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003, 90: 646-651.
 34. Engelstatter R., Banerji D., Steinijs V.W. i wsp.: Low incidence of oropharyngeal adverse events in asthma patients treated with ciclesonide: results from a pooled analysis [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004, 169 (suppl): Abstract A92.
 35. Lipworth B.J., Kaliner M.A., LaForce C.F. i wsp.: Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005, 94: 465-472.
 36. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W.: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157: 1-53.
 37. Fukushima C., Shimoda T., Kawano T. i wsp.: Effects of amphotericin B gargles on oral colonization of *Candida albicans* in asthmatic patients on steroid inhalation therapy. *Respiration* 2001, 68: 465-470.
 38. Lavy J.A., Wood G., Rubin J.S. i wsp.: Dysphonia associated with inhaled steroids. *J. Voice* 2000, 14: 581-588.
 39. Selroos O., Backman R., Forsen K.O. i wsp.: Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids: a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994, 49: 888-890.
 40. Fabbri L., Burge P.S., Croonenborgh L. i wsp.: Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993, 48: 817-823.
 41. Ayres J.G., Bateman E.D., Lundback B. i wsp.: High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1,6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. International Study Group. *Eur. Respir. J.* 1995, 8: 579-586.
 42. Adams N., Bestall J.M., Lasserson T.J. i wsp.: Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, 2: CD002310.
 43. Bryant D.H., Pepys J.: Bronchial reactions to aerosol inhalant vehicle. *BMJ* 1976, 1:1319-1320.
 44. Shim C.S., Williams M.H. Jr.: Cough and wheezing from beclomethasone dipropionate aerosol are absent after triamcinolone acetonide. *Ann. Intern. Med.* 1987, 106: 700-703.
 45. Dubus J.C., Marguet C., Deschildre A. i wsp.: Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001, 56: 944-948.
 46. Williamson I.J., Matusiewicz S.P., Brown P.H. i wsp.: Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur. Respir. J.* 1995, 8: 590-592.
 47. Dubus J.C., Mely L., Huiart L. i wsp.: Cough after inhalation of corticosteroids delivered from spacer devices in children with asthma. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003, 17: 627-631.
 48. Roland N.J., Bhalla R.K., Earis J.: The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004, 126: 213-219.
 49. Rohatagi S., Derendorf H., Zech K. i wsp.: PK/PD of inhaled corticosteroids: the risk/benefit of inhaled ciclesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 111 (pt2): 598.
 50. McFadden E.R. Jr, Dolovich M., Colice G.: The suspension is over: new solutions for the treatment of asthma. Available at: <http://www.medscape.com/viewprogram/2420>. Accessed May 15, 2004.
 51. Gayrard P., Oherek J.: Inadequate use of pressurized aerosols by asthmatic patients. *Respiration* 1980, 40: 47-52.

