

Flutykazon – lek kontrolujący w astmie i POChP

Fluticasone – a drug that controls asthma and COPD

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Streszczenie:

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych charakteryzującą się zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza i nadreaktywnością dróg oddechowych. Zapalenie występuje także w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), jednak dominujące typy komórek zapalnych i główne miejsce anatomiczne zmiany są inne niż te występujące w astmie. Patofizjologia obu chorób determinuje podejście terapeutyczne. Od lat podstawowym lekiem w leczeniu i kontrolowaniu (bez objawów, brak wpływu choroby na jakość życia) astmy i POChP są glikokortykosteroidy (GKS). Najlepszą, najskuteczniejszą i powodującą znikome działania niepożądane metodą podawania GKS jest droga wziewna. Inhalacje są aplikacją leku z wyboru. Wziewne GKS (wGKS) są podstawowymi lekami w leczeniu podtrzymującym i ratunkowym astmy, niezależnie od stadium zaawansowania choroby, nawet w astmie epizodycznej. W terapii POChP są lekami wspomagającymi podstawowe leczenie rozszerzające oskrzela. Propionian flutykazonu jest przeciwzapalnym wGKS o wysokiej skuteczności oraz udowodnionym w wielu badaniach znakomitym bezpieczeństwem i znikomą liczbą działań niepożądanych. Jednym z typów inhalatorów są inhalatory ciśnieniowe (pMDI). Obecnie wszystkie inhalatory pMDI posiadają nośnik hydrofluoroalkanowy (HFA). Do zalet pMDI należą: poręczny rozmiar, prostota w użyciu oraz cena. Zasadnicze znaczenie dla skuteczności leczenia astmy i POChP ma prawidłowa technika inhalacji leków. Zawsze należy instruować i kontrolować pacjentów w zakresie poprawności przyjmowania leków, zwłaszcza technik inhalacyjnych.

Abstract:

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by variable airflow limitation and bronchial hyperresponsiveness. Inflammation is also present in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the dominant types of inflammatory cells and the major anatomical site of lesion appear to be different from those in asthma. The pathophysiology of these diseases determines the therapeutic approach. For years, glucocorticosteroids have been the basic drug in the treatment and control (without symptoms, no impact of the disease on the quality of life) of asthma and COPD. The best, most effective and with minimal undesirable effects method of administering glucocorticosteroids is the inhalation route. Inhalations are the drug of choice. Inhaled glucocorticosteroids are essential drugs in the maintenance and rescue treatment of asthma, regardless of the stage of the disease, even in episodic asthma. In the treatment of COPD, they are a drug that supports the basic bronchodilator treatment. Fluticasone propionate is an anti-inflammatory inhaled glucocorticosteroids with high efficacy, excellent safety proven in many studies and with a negligible number of side effects. One type of inhaler is pMDI pressurized inhalers. Currently, all pMDI inhalers have a hydrofluoroalkane (HFA) carrier. The advantages of pMDI are size, ease of use and price. Correct inhalation technique is essential for the effectiveness of asthma and COPD treatment. You should always instruct and control patients with the correctness of taking medications, especially inhalation techniques.

Słowa kluczowe: flutykazon, astma, POChP, leczenie, pMDI

Key words: fluticasone, asthma, COPD, treatment, pMDI

Wstęp

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, często związaną z atopią, charakteryzującą się zmiennym ograniczeniem przepływu powietrza i nadreaktywnością dróg oddechowych na niektóre bodźce [1, 2]. Astma dotyka mężczyzn i kobiety w każdym wieku. Jest to jedna z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie i najczęstsza przewlekła choroba u dzieci. Obecnie ponad 300 mln ludzi na całym świecie cierpi na astmę, a częstość jej występowania wciąż rośnie. W Polsce choruje na nią 12% mieszkańców, czyli ponad 4 mln osób. Co niepokojące, 75% z nich nie wie, że choruje, lub jest niewłaściwie leczonych; podkreślenia wymaga fakt, że co 6 h w Polsce z powodu astmy umiera człowiek (1500 zgonów rocznie) [2, 3].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to choroba charakteryzująca się zmniejszonym maksymalnym przepływem wydechowym i powolnym wymuszonym opróżnianiem płuc. U ok. 15% populacji palących rozwija się POChP. Drogi oddechowe w POChP również charakteryzują się przewlekłym stanem zapalnym, jednak dominujące typy komórek zapalnych i główne miejsce anatomiczne zmiany wydają się różnić od tych występujących w astmie [1, 4]. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce wskazują, że na POChP choruje ok. 10% Polaków, którzy ukończyli 30 lat, tzn. blisko 2 mln osób, i jest ona 4. przyczyną zgonu.

Patomechanizmy astmy i POChP

Przewlekłe zapalenie dróg oddechowych jest głównym objawem histopatologicznym w astmie i uważa się, że powoduje większą część objawów klinicznych, takich jak obniżenie parametrów czynnościowych płuc oraz nadreaktywność oskrzeli. Zapalenie dróg oddechowych jest wynikiem wspólnego działania różnych typów komórek i ich produktów.

Zmiany patologiczne w POChP charakteryzują się przerostem komórek kubkowych i gruczołów podśluzówkowych, pogrubieniem mięśni gładkich dróg oddechowych oraz zapaleniem ściany dróg oddechowych [1, 4]. Choć zapalenie dróg oddechowych jest widoczną cechą, miejsce zapalenia i dominujący typ komórek, które go dotyczą, są inne niż w astmie. Podczas gdy astmę uważa się za chorobę większych dróg oddechowych, to POChP jest chorobą mniejszych dróg oddechowych (o średnicy < 2 mm) [1].

Algorytmy leczenia astmy i POChP – flutykazon jako podstawowy lek kontrolujący

Patofizjologia obu chorób determinuje podejście terapeutyczne. Od lat podstawowym lekiem w leczeniu i kontrolowaniu (bez objawów, brak wpływu choroby na jakość życia) astmy i POChP są glikokortykosteroidy (GKS). Najlepszą, najskuteczniejszą i cechującą się znikomymi działaniami niepożądanymi metodą podawania GKS jest droga wziewna. Inhalacje są aplikacją leku z wyboru, pierwszego rzutu. W przewlekłym leczeniu należy unikać ogólnoustrojowego podawania GKS [2, 4].

Eksperti Światowej Inicjatywy na rzecz Zwalczania Astmy (GINA, Global Initiative for Asthma) zalecają, aby wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) były zawsze podawane, zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak i ratunkowym (wraz z lekiem rozszerzającym oskrzela), niezależnie od stadium zaawansowania choroby, nawet w astmie epizodycznej. Takie leczenie nazywamy strategią MART (maintenance and reliever therapy). Stosowanie takiego algorytmu, czyli używanie samego leku do terapii podtrzymującej i doraźnej, zmniejsza liczbę przyjmowanych leków kontrolujących chorobę, czyli wGKS, o 25% [2, 5]. wGKS są podstawowymi lekami na wszystkich stopniach leczenia astmy i odpowiednio do nasilenia choroby dodajemy do nich inne leki (SABA – β_2 -mimetyki krótko działające, LABA – β_2 -mimetyki długo działające, LTRA – leki antyleukotrienowe, LAMA – długo działające leki przeciwcholinergiczne).

Według Światowej Inicjatywy na rzecz Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego należy przyporządkować chorego do jednej z grup zaawansowania POChP. Decyzję podejmuje się na podstawie liczby i typu zaostrzeń w ciągu minionych 12 miesięcy oraz stopnia nasilenia objawów choroby. U pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela. Zazwyczaj terapię należy rozpoczynać od wziewnych leków długo działających w monoterapii lub połączyć cholinolityk z β_2 -agonistą (LAMA + LABA). wGKS rekomenduje się do stosowania w POChP u chorych ze współistniejącą astmą oraz w celu zapobieżenia zaostrzeniom choroby u pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ albo $\geq 100/\mu\text{l}$ i zaostrzeniami. W przypadku pacjenta z nowo rozpoznaną POChP z liczbą eozynofiliów we krwi $\geq 300/\mu\text{l}$ zaleca się rozpoczęcie leczenia od połączenia LABA i wGKS. Oznacza to, że wGKS jest w terapii POChP

lekiem wspomagającym podstawowe leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela [4].

Propionian flutykazonu – bezpieczny i skuteczny GKS wziewny

Propionian flutykazonu (FP, fluticasoni propionas) został opatentowany w 1980 r., a zatwierdzony do użytku medycznego w 1990 r. [6]. Ponad 30-letni okres stosowania FP w terapii astmy i POChP zaowocował olbrzymią liczbą publikacji i badań klinicznych z tym lekiem. Do tej pory w samej w bazie PubMed opublikowano 4938 artykułów omawiających właściwości farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo FP [7]. W 2017 r. FP był 15. najczęściej przepisywanym lekiem w Stanach Zjednoczonych, z ponad 32 mln recept.

FP jest przeciwzapalnym glikokortykosteroidem o zwiększonej wewnętrznej sile działania. W badaniach na zwierzętach i ludziach wykazano, że ma prawie dwukrotnie większą miejscową siłę przeciwzapalną niż beklometazon [1]. Flutykazon ma niewielką biodostępność, w granicach 12–28%, co czyni go bardzo bezpiecznym lekiem, bez ogólnoustrojowych działań niepożądanych. FP w 91–99% łączy się z białkami osocza.

Wziewny FP jest bardzo skuteczny w leczeniu astmy. Potwierdziły to liczne badania kliniczne zarówno III, jak i IV fazy. Zwłaszcza tzw. badania real life dostarczają mocnych dowodów na efektywność leczenia astmy za pomocą FP. W modelach eksperymentalnych wykazano, że FP ma silne działanie hamujące zarówno ostre, jak i przewlekłe procesy zapalne w górnych i dolnych drogach oddechowych. Wieloletnia obecność na rynku i powszechne stosowanie FP pokazało też bezpieczeństwo leku i stosunkowo znikomą liczbę działań niepożądanych [8, 9].

pMDI – uznany i sprawdzony sposób podawania leków inhalacyjnych

Zastosowanie inhalatorów w terapii chorób płucnych umożliwiło podawanie leku bezpośrednio do organu docelowego. Dzięki temu możemy stosować niskie dawki z taką samą skutecznością jak w przypadku doustnego podawania wysokich dawek. Toksyczność takiej terapii jest dużo niższa przy zachowaniu efektu terapeutycznego. Jednym z typów inhalatorów stosowanych w medycynie są inhalatory ciśnieniowe (pMDI, pressurized metered-dose inhalers). Są to urządzenia zawierające lek w skompresowanej formie. Składają się z pojemnika,

w którym znajdują się substancja lecznicza i sprężony gaz. W skład inhalatora wchodzi także ustnik z mechanizmem uwalniającym lekarstwo. Po naciśnięciu przystawki znajdującej się w górnej części inhalatora dochodzi do uwolnienia określonej dawki leku. Porcja preparatu podawana jest za pomocą sprężonego gazu w postaci aerozolu. Bardzo duże znaczenie ma skoordynowanie oddechu. Jeśli dla pacjenta jest to zbyt trudne, to zaleca się zastosowanie komory inhalacyjnej, czyli tzw. spejsera (szczególnie u dzieci i osób starszych).

Obecnie wszystkie inhalatory pMDI dostępne w Polsce posiadają nośnik hydrofluoroalkanowy (HFA) zamiast freonowego (chlorofluorokarbonowego, CFC). Na podstawie wielu doniesień można przyjąć, że inhalatory ciśnieniowe na bazie CFC i inhalatory suchego proszku (DPI, dry-powder inhaler) generują większe cząsteczki leku niż inhalatory ciśnieniowe na bazie HFA oraz że inhalatory HFA-pMDI generują mniejsze cząsteczki, jeżeli zawarty w nich lek jest roztworem, a nie zawiesiną. Depozycja płucna aerozoli drobnocząsteczkowych sięga ok. 50% w zależności od leku i inhalatora. Stąd pewność, że nie tylko cel, którym są drobne oskrzela, jest efektywniej osiągnięty, ale również, że dawka całkowita oddziałująca na układ oddechowy jest większa [10, 11].

pMDI mają następujące zalety [12]:

- Są małe, dzięki czemu pacjent zawsze może je mieć przy sobie.
- Są łatwe w użyciu, jeśli się je prawidłowo stosuje.
- Efekt terapeutyczny jest widoczny już po 1 dawce.
- Są tanie.

Nie można jednak pominąć kilku wad lub niedogodności ich stosowania:

- Część pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, nie potrafi poprawnie wykonać wziewu, przez co efektywność terapii ulega zmniejszeniu.
- Prawidłowa aplikacja wymaga synchronizacji oddechu z podaniem wziewu.

Powyższe niedogodności mogą być jednak skutecznie wyeliminowane przez precyzyjną i regularną edukację pacjenta.

Ostatnio opublikowane wyniki przeglądu systematycznego sugerują, że stosowanie tego samego inhalatora oraz uproszczenie schematów inhalacji przez promowanie korzystania z tego samego urządzenia może prowadzić do poprawy wyników klinicznych i ograniczenia korzystania z opieki zdrowotnej przez pacjentów z astmą lub POChP [13]. Podkreślają również dużą częstość błędów w obsłudze inhalato-

ra i słabą technikę inhalacji. Pamiętajmy, że jeśli stan pacjenta pogarsza się z powodu nieoptymalnego leczenia, to nie musi to być wyłącznie wynik przyjmowanych przez pacjenta leków; może to być spowodowane również nieoptymalnym wykorzystaniem urządzenia do inhalacji. Pacjent powinien czynnie uczestniczyć w doborze najwygodniejszego i przyjaznego dla niego inhalatora oraz być przekonany o jego skuteczności.

Edukacja pacjenta – klucz do powodzenia leczenia

Zasadnicze znaczenie dla skutecznego leczenia astmy i POChP ma prawidłowa technika inhalacji leków. Przy wyborze rodzaju inhalatora lekarz powinien uwzględnić umiejętności oraz preferencje chorego. Zarówno GINA, jak i GOLD podkreślają znaczenie edukacji pacjenta. Oba dokumenty podtrzymały swoje stanowisko co do konieczności instruowania pacjentów oraz kontroli nad poprawnością przyjmowania leków, zwłaszcza stosowania technik inhalacyjnych. Zalecają także indywidualne podejście do chorych ze zwracaniem uwagi na wyjściowe parametry czynności dróg oddechowych, czynniki ryzyka astmy, częstość zaostrzeń oraz preferencje pacjenta. Każdy pacjent powinien mieć napisany plan terapii kontrolującej chorobę oraz leczenia ratunkowego [2, 4]. Ma to kolosalne znaczenie w świetle danych, które pokazują, że ponad 50% pacjentów z POChP nie pamiętało, jak po rozpoznaniu choroby odbyło szkolenie na temat korzystania z urządzenia, i nie do końca wiedziało, jak prawidłowo przyjmować lek w inhalacjach [14].

Dodatkowo pacjentów należy poinformować, że leczenie wziewne FP ma charakter profilaktyczny i że lek ten powinno się przyjmować regularnie, nawet jeśli objawy choroby ustąpiły. Działanie lecznicze ujawnia się po 4–7 dniach od rozpoczęcia przyjmowania, chociaż częściowy efekt terapeutyczny można zaobserwować już po 24 h u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej wziewnych glikokortykosteroidów [15].

Piśmiennictwo

1. Hoogsteden HC, Verhoeven GT, Lambrecht BN et al. Airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease with special emphasis on the antigenpresenting dendritic cell: influence of treatment with fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 116-24.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (access: 3.04.2022).
3. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F et al. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Alerg Astma Immunol*. 2009; 14(1): 27-34.
4. GOLD. Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2022 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (access: 3.04.2022).
5. Sybilski AJ. GINA 2021 – przełom czy kontynuacja? *Alergoprofil*. 2021; 17(3): 3-7.
6. Fischer J, Ganellin CR. *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons. 2006: 487.
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=fluticasone+propionate> (access: 3.04.2022).
8. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002310.
9. Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB et al. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD005309.
10. Kalayci O, Abdelateef H, Pozo Beltrán CF et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J*. 2019; 12(9): 100054.
11. Kulus M, Krenke K, Zawadzka-Krajewska A. Drobne drogi oddechowe a glikokortykosteroidy wziewne w astmie. *Alerg Astma Immunol*. 2016; 21(4): 182-8.
12. Pawliczak R. Aktualne leczenie inhalacyjne w astmie w świetle nowych zaleceń, ekologii i naszej praktyki lekarskiej. *Terapia. W gabinecie lekarza rodzinnego*. 2021; 8: 24-30.
13. Usmani OS, Hickey AJ, Guranlioglu D et al. The Impact of Inhaler Device Regimen in Patients with Asthma or COPD. *J Aller Clin Immunol Pract*. 2021; 9(8): 3033-40.
14. Dhand R, Mahler DA, Carlin BW et al. Results of a patient survey regarding COPD knowledge, treatment experiences, and practices with inhalation devices. *Respir Care*. 2018; 63: 833-9.
15. Flurhinal. Charakterystyka produktu leczniczego. Data zatwierdzenia: 27.10.2020.

ORCID

A.J. Sybilski – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2389-277X>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

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

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP
II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego w Warszawie
Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych,
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137