

Drobne drogi oddechowe a glikokortykosteroidy wziewne w astmie

Small airway and inhaled corticosteroids in asthma

MAREK KULUS, KATARZYNA KRENKE, ANNA ZAWADZKA-KRAJEWSKA

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Stosunkowo niedawno, wraz z rozwojem technik inhalacyjnych zaczęto ponownie interesować się wpływem terapii astmy na drobne drogi oddechowe i znaczeniem oceny ich funkcji dla poprawy efektywności leczenia. W artykule przedstawiono metody oceny czynności drobnych oskrzeli i podstawy teoretyczne dla wyników badań, w których obserwowano większą depozycję całkowitą i obwodową aerozolu podawanego w postaci cząsteczek o średnicy zbliżonej do 1,5 mcm (mikrometra). Omówiono znaczenie kliniczne tych obserwacji dla praktycznego doboru najbardziej efektywnej formy terapii wziewnej. Wskazano, że nowoczesne i skuteczne metody leczenia wziewnego nie eliminują ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych dla większości glikokortykosteroidów.

Słowa kluczowe: *astma, drobne drogi oddechowe, wziewne glikokortykosteroidy*

Summary

Relatively recently, together with the development of inhalator technologies the influence of asthma therapy on small airway condition and function has been enjoying stronger interest. The paper presents modern methods of small airway function assessment and theoretical background for explanation of research results concerning higher lung deposition of aerosol with AMMD close to 1.5mcm (micrometer). Authors discuss clinical importance of these findings for practical selection of the most effective form of inhalation therapy. It has been indicated that novel methods of delivery of majority of inhaled corticosteroids do not eliminate the risk of systemic side effects.

Keywords: *asthma, small airways, inhaled corticosteroids*

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (4): 000-000
www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence
Prof. dr hab. med. Marek Kulus
Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel. 22 3179419; marek.kulus@wum.edu.pl

Wprowadzenie

Astma jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych charakteryzującą się obecnością stanu zapalnego zarówno w dużych jak i obwodowych oskrzelach [1,2]. Pojawiające się ostatnio publikacje ponownie zwracają uwagę na znaczący udział drobnych oskrzeli w kontroli choroby, wskazując jednocześnie, że ich stan czynnościowy może być obecnie miarodajnie oceniany [3,4]. Wprowadzono nawet pojęcie „choroby drobnych dróg oddechowych” (*Small Airway Disease, SAD*), które nie stanowiąc osobnej jednostki chorobowej podkreśla patomechanizm zmian w astmie kierując uwagę na tak zwaną strefę ciszy [5].

Drobne oskrzela definiuje się jako drogi oddechowe o średnicy mniejszej niż 2 mm. U dzieci kryterium bezwzględnej średnicy z oczywistych względów związanych z rozmiarami ciała, szczególnie jaskrawo widoczne u najmłodszych, nie ma znaczenia. Przyjmuje się, że są to drogi oddechowe poniżej 8 a według niektórych źródeł 12-14 generacji, kiedy to suma powierzchni ich przekroju gwałtownie wzrasta [6]. Wykazano, że suma przekroju oskrzeli do 4 generacji jest zbliżona do światła tchawicy, podczas gdy na poziomie 14 generacji jest blisko 50-krotnie większa. Tłumaczy to

wyniki badań Macklema i Meada, w których stwierdzono, że nawet kilkudziesięciokrotny wzrost oporu w oskrzelach obwodowych nie znajduje znaczącego odzwierciedlenia w pomiarze całkowitego oporu dróg oddechowych (R_{aw}) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) ocenianego na 10-20% [7]. Spowodowało to konieczność opracowania innych testów pozwalających na wykrywanie zaburzeń drożności drobnych oskrzeli.

Możliwości oceny stanu i czynności drobnych oskrzeli

Koncepcja i metodologia większości badań oceniających stan i czynność drobnych oskrzeli pochodzi z lat 70. i 80. ubiegłego wieku. Podstawowymi testami była ocena natężonego przepływu wydechowego (FEF) mierzona na poziomie 50% ($FEF_{50\%}$) i 75% ($FEF_{75\%}$) natężonej pojemności życiowej (FVC) lub pomiędzy 25% i 75% FVC ($FEF_{25-75\%}$). Przesłanki teoretyczne stanowiące podstawę tych pomiarów zostały poddane jednak krytyce i znaczenie tych testów uległo obecnie osłabieniu. Mimo tego na podstawie starszych doniesień można wykazywać kliniczną przydatność

tych wskaźników u chorych na astmę z prawidłowym badaniem natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV₁) [8]. Do innych metod pochodzących z tego okresu należą pomiary objętości zamykania (*Closing Volume*, CV), nachylenia 3-ciej fazy krzywej azotowej pojedynczego wydechu (% N₂/L), zależność różnic maksymalnego przepływu od oddychania mieszaniną helowo-tlenową, zależność podatności dynamicznej od częstości oddychania oraz maksymalny środkowy przepływ wydechowy (MEFR). Mimo postępu wiedzy nadal wątpliwości budzi przydatność stwierdzenia SAD na podstawie jednego badania. Usmani i wsp. w bieżącym roku opublikowali systematyczny przegląd piśmiennictwa, którego celem było określenie wiarygodności metod oceniających stan czynnościowy drobnych oskrzeli [9]. Autorzy wzięli pod uwagę wybrane wskaźniki mechaniki oddychania, techniki oscylacyjnej, wyplukiwania azotu i tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości. Każdą z technik pomiaru poddali osobnej analizie, wskazując na podstawy teoretyczne uzasadniające jej włączenie do przeglądu. Jedną z cech wskazujących na możliwość zaburzeń przepływu w drobnych drogach oddechowych jest ich przedwczesne zamykanie się podczas końcowej fazy wydechu, co może skutkować pojawieniem się zjawiska zwanego pułapką powietrza oraz wynikającego z tego rozdęcia. Zwiększona objętość zamykania (CV) jest jednym ze wskaźników charakteryzujących ten stan [10]. Zbliżone przesłanki teoretyczne leżą u podstaw pomiarów wyplukiwania azotu metodą wielokrotnego oddechu (*nitrogen based multiple breath washout*, N₂ MBW), pozwalającego na analizę nierównomierności wentylacji obecnej przy zaburzeniach drożności drobnych dróg oddechowych [11]. W badaniu spirometrycznym natomiast, oprócz zmniejszonych przepływów FEF_{50%}, FEF_{75%} i FEF_{25-75%} można wtedy zaobserwować zwiększoną różnicę pomiędzy pojemnością życiową mierzoną podczas spokojnego (SVC) i natężonego wydechu (FVC). W badaniu bodypletyzmograficznym na zaburzenia drożności obwodowych oskrzeli może wskazywać zwiększona objętość zalegająca (RV) i jej stosunek do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC). Pomiar ten wykonywany

bez natężonych manewrów oddechowych może bardziej odpowiadać stanowi faktycznemu. Ograniczeniem jest niestety stosunkowo mała czułość tego badania. Wprowadzona stosunkowo niedawno do codziennej praktyki technika pomiarów czynności płuc metodą oscylacji wymuszonych (*Impulse Oscillometry*, IOS) wskazuje na użyteczność pomiarów różnic oporu przy różnych częstotliwościach, najczęściej 5 i 20 Hz (R5, R20). Zaletą badania jest możliwość wykonania badania przy niewielkiej współpracy ze strony pacjenta, na przykład dziecka, a zwiększona różnica pomiędzy pomiarami R5 i R20 (R5-R20) wskazuje na możliwość zaburzeń wentylacji obecnych w obwodowych oskrzelach. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości nie daje bezpośredniego obrazu drobnych oskrzeli ale pośrednie objawy zaburzeń drożności manifestujące się jako rozsiane obszary nierównomiernej wentylacji, a szczególnie różnice widoczne podczas wdechu i wydechu mogą pomagać w ocenie stanu czynnościowego tej części układu oddechowego. Usmani i wsp. z 837 prac oceniających drobne oskrzela w astmie włączyli do systematycznego przeglądu piśmiennictwa 15 opublikowanych wyników badań zawierających wystarczające dane umożliwiające właściwą ocenę. Autorzy stwierdzili obecność zaburzeń odpowiadających SAD u od 50% do 60% badanych różnymi metodami pacjentów ze zróżnicowaną kontrolą choroby jak również często z prawidłowymi wynikami FEV₁. Wskazuje to na, znaną od dawna ale często zapominaną, niewystarczającą czułość tego wskaźnika w ocenie zaburzeń drożności drobnych oskrzeli. Jednocześnie nie wykazano przewagi któregośkolwiek badania nad innymi. Wskazano raczej na komplementarność metod i użyteczność ich równoległego stosowania pozwalającego na dokładniejszy wgląd w patomechanizmy „choroby małych oskrzeli”. Niestety ze względu na brak wystarczających danych autorzy nie byli w stanie przeanalizować częstości zaburzeń wentylacji w drobnych oskrzelach w różnych stopniach ciężkości astmy. Taką zależność objawów i kontroli astmy od wskaźników drożności w SAD wykazał Manoharan i wsp. [12]. Wydaje się że najważniejszym wnioskiem wypływającym z tego przeglądu piśmiennictwa

Tabela I. Metody oceny drożności drobnych dróg oddechowych

| Metoda badania | Oceniane wskaźniki |
|--|--|
| Spirometria | SVC-FVC FEF _{50%} , FEF _{75%} , FEF _{25-75%} |
| Bodypletyzmografia | RV, FRC, RV/TLC |
| Pomiar wyplukiwania azotu metodą wielokrotnego oddechu (<i>nitrogen based multiple breath washout</i> , N ₂ MBW) | S _{acin} , S _{cond} |
| Pomiar stężenia azotu w powietrzu wydychanym metodą pojedynczego wydechu (<i>single breath nitrogen washout</i> , SBW) | CV, CV/TLC, CV/VC |
| Oscylometria | R5, R20, R5-R20 |
| Frakcjonowane stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym | eNO _{alv} |
| HRCT | Ocena wskaźnika pułapki powietrzna |

SVC – pojemność życiowa badana przy powolnym wydechu, FVC – natężona pojemność życiowa, FEF_{50%} – natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 50% natężonej pojemności życiowej, FEF_{75%} – natężony przepływ wydechowy mierzony na poziomie 75% natężonej pojemności życiowej, FEF_{25-75%} – natężony przepływ wydechowy mierzony pomiędzy 25% a 75% natężonej pojemności życiowej, RV – objętość zalegająca, FRC – czynnościowa pojemność zalegająca, TLC – całkowita pojemność płuc, S_{acin} – wskaźnik jednorodności wentylacji zrazikowej, S_{cond} – wskaźnik jednorodności wentylacji strefy przewodzenia, R5 – opór układu oddechowego mierzony przy częstotliwości oscylacji 5Hz, R20 – opór układu oddechowego mierzony przy częstotliwości oscylacji 20Hz, eNO_{alv} – stężenie tlenu azotu pochodzące z obwodowych dróg oddechowych, HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

jest postulowane przez autorów potwierdzenie możliwości współistnienia zaburzeń czynnościowych drobnych oskrzeli i ich stanu zapalnego. Wcześniej taki wniosek na podstawie prowadzonych przez swój zespół badań przedstawiła Kraft, nie stwierdzając u części pacjentów z objawami nocnymi astmy zmian zapalnych w centralnych oskrzelach a jedynie w obwodowych [13]. Znajduje to dodatkowe potwierdzenie w badaniach wykazujących większą efektywność leczenia drobnocząsteczkowymi glikokortykosteroidami wziewnymi w porównaniu ze standardowymi.

Znaczenie drobnych dróg oddechowych jako celu terapii astmy

Dopiero stosunkowo niedawno, wraz z rozwojem technik inhalacyjnych, zaczęto interesować się wpływem terapii astmy na drobne drogi oddechowe i znaczeniem dla efektywności leczenia. Badania zaczęły się koncentrować na tym obszarze nie tylko ze względu na dokładniejsze metody obrazowania i pomiarów depozycji leków wziewnych w drogach oddechowych, ale również z powodu rosnącej świadomości mechanizmów patofizjologicznych. Całkowita objętość oraz pole przekroju obwodowych oskrzeli są wielokrotnie większe niż oskrzeli centralnych. Jednocześnie istnieją dobrze udokumentowane dane pochodzące między innymi z badań *post mortem*, że jest to miejsce o podstawowym znaczeniu dla przebiegu astmy, ze znacznie nasilonym procesem zapalnym i przebudową ich struktury [1,14]. W materiale pobranym od chorych na astmę Hamid i wsp. stwierdzili większą liczbę aktywowanych eozynofiliów w obwodowych niż centralnych drogach oddechowych [15]. Ta sama grupa badawcza wykazała także większą w tym miejscu ekspresję mRNA dla cytokin zapalnych: IL-4 i IL-5 [16]. Jest zatem w pełni uzasadnione, że skierowanie na ten obszar celowanego leczenia może w szczególny sposób wpłynąć na skuteczność terapii. Poszukiwanie nowego podejścia do leczenia nie byłoby konieczne gdyby satysfakcja z efektu dotychczas stosowanych metod była wystarczająca. Niestety pomimo poprawy kontroli astmy wraz z wprowadzeniem kombinacji glikokortykosteroidów wziewnych (WGKS) i długo działających beta-2-mimetyków (LABA) nadal nie jest ona optymalna. W badaniu FACET blisko 40% pacjentów stosujących kombinację budezonidu (BUD) i formoterolu (FORM) nie osiągało pełnej kontroli w ostatnich dwóch miesiącach leczenia [17]. Bateman i wsp. prowadząc badania nad kombinacją flutykazonu (FP) i salmeterolu (SALM) wykazali osiągnięcie dobrej kontroli astmy u 71% chorych, przy bardzo dobrym bo aż 90% przestrzeganiu programu leczenia [18]. Analiza wyników tych prac wskazuje, że pozostaje znacząca grupa chorych wymagających innego postępowania. Usmani postuluje podejście do tej grupy jako jednego z możliwych fenotypów astmy – astmy z zaburzeniami w drobnych oskrzelach stanowiącym w tym przypadku główny patomechanizm choroby [19]. Przez część badaczy fenotyp ten określano jako SAD (*Small Airways Disease* lub *Small Airways Dysfunction*) wymaga bardziej zindywidualizowanego podejścia, którego celem powinno być zastosowanie takich postaci i podajników leków aby ich dostarczenie gwarantowało właściwą depozycję i efektywne działanie właśnie w obszarze obwodowych dróg oddechowych. Pośród grup pacjentów mogących odnieść korzyść z takiego postępowania wydają się być chorujący na astmę z objawami nocnymi, u których Kraft i wsp. wykazali, że drobne oskrzela są głównym miejscem toczącego się procesu zapalnego [13]. Podobne nasilenie zmian można za-

obserwować w astmie powysiłkowej, a także astmie trudnej, chwiejnej [19]. Jednocześnie należy pamiętać, że nawet w astmie łagodnej i o miernym nasileniu toczy się w drobnych oskrzelach proces zapalny.

Wielkość cząsteczki aerozolu i depozycja w układzie oddechowym

Czynnikami, które wpływają na efektywność dostarczenia aerozoli medycznych do układu oddechowego są takie ich cechy jak właściwości samej cząsteczki leku - średnicy, gęstości i ładunku elektrostatycznego, a także charakterystyka fizykochemiczna leku w tym jego higroskopijność i lipofilność, oraz szybkość poruszania się cząsteczek. Za jedną z głównych determinant wpływających na depozycję leku w płucach uważa się obecnie wielkość cząsteczki aerozolu. Do niedawna uważano, że cząsteczki o średnicy powyżej 6 mikrometrów (mcm) osadzają się głównie w jamie ustnej i nosowo-gardłowej, te o średnicach 2-6 mcm w płucach, a mniejsze niż 2 mcm osiągają pęcherzyki płucne i są następnie wydychane. Jak jednak wykazano, ten klasyczny model nie odzwierciedla sytuacji *in vivo*, w której czynnikami modyfikującymi depozycję są: zatrzymanie oddechu po inhalacji, nierównomierność wentylacji związana z samą chorobą czy sposób oddychania podczas inhalacji – nasilony lub spokojny wdech [4]. Usmani i wsp. udowodnili, że wielkość cząsteczki wpływa zarówno na całkowitą jak i miejscową depozycję podawanego leku [20]. Badacze zaobserwowali, że aerosol podawany w postaci mniejszych cząsteczek - o średnicy 1,5 mcm, osiągał większą depozycję całkowitą i obwodową u chorych na astmę ocenianą na podstawie badań scyntygraficznych w porównaniu do preparatów o większych cząsteczkach (3,0 mcm i 6,0 mcm). Nie potwierdzono obserwacji z badań *in vitro*, że mniejsze cząsteczki są w dużym stopniu wydalane podczas wydechu. Jednocześnie zaobserwowano mniejsze straty w jamie ustnej i gardle oraz ograniczenie zmienności depozycji uwarunkowanej różnymi przepływaniami powietrza podczas wykonywania wdechu, a nawet jej poprawę przy wolniejszych przepływach.

Istnieje szereg badań oceniających na podstawie scyntygrafii depozycję płucną różnych aerozoli u zdrowych ochotników. Leach i wsp. stwierdzili 55-60% depozycję płucną roztworu beklometazonu (BDP) o średnicy cząsteczki 1,1 mcm aplikowanego z podajnika ciśnieniowego z dozownikiem w którym gazem nośnikowym był hydrofluoroalkan (HFA-pMDI), w porównaniu do 4-7% dla jego chlorofluorokarbonowego odpowiednika (CFC-pMDI) o większej cząsteczce (3,5 mcm) [21]. Jednocześnie wykazano, że mniejsza cząsteczka miała jedynie 30% depozycji w jamie ustnej i gardle oraz równomierny rozkład w całym drzewie oskrzelowym podczas gdy CFC-BDP osiadał w jamie ustnej i gardle w 90-94% oraz głównych oskrzelach. Zbliżone wyniki dało porównanie trzech leków wziewnych: beklometazonu HFA (HFA-BDP) o średnicy cząsteczki $MMAD_{HFA-BDP} = 0,9mcm$, flutykazonu z nośnikiem CFC (CFC-FP) o $MMAD_{CFC-FP} = 2,0mcm$ oraz beklometazonu z nośnikiem CFC (CFC-BDP) o $MMAD_{CFC-BDP} = 3,5mcm$ [22]. Depozycja płucna wynosiła 53% wyzwalanej dawki dla HFA-BDP i odpowiednio 13% i 4% dla większych cząsteczek. Odwrotna zależność istniała pomiędzy średnicą cząsteczki a depozycją w jamie ustnej – kolejno 29%, 78% i 82%. Ta sama grupa badaczy oceniając drobnocząsteczkowy roztwór cyklozonidu (HFA-CIC) wykazała równomierną dystrybucję leku w całym płucach wynoszącą 52% dawki uwalnianej z inhalatora i niewielką 38% depozycję w jamie ustnej [23].

Obserwowany w ostatnich latach ogromny rozwój technologii inhalacyjnej doprowadził do znacznej poprawy efektywności dostarczania leków do układu oddechowego. Na podstawie przytoczonych powyżej oraz wielu innych doniesień można przyjąć, że inhalatory ciśnieniowe (pMDI) na bazie chlorofluorokarbonów (CFC) i inhalatory suchego proszku (DPI) generują większe cząsteczki leku niż inhalatory ciśnieniowe (pMDI) na bazie hydrofluoroalkanów (HFA), oraz że inhalatory HFA-pMDI generują mniejsze cząsteczki jeżeli zawarty w nich lek jest roztworem a nie zawiesiną. Depozycja płucna aerozoli drobnocząsteczkowych sięga około 50% w zależności od leku i inhalatora. Stąd pewność, że nie tylko cel jakim są drobne oskrzela jest efektywniej osiągnięty ale również, że dawka całkowita oddziaływująca na układ oddechowy jest większa.

Drobne cząsteczki a skuteczność w badaniach klinicznych

Zasadnicze znaczenie mają jednak dowody wskazujące, że podstawy teoretyczne znajdują przełożenie na praktykę kliniczną. W chwili obecnej badań pozwalających na ocenę efektywności leczenia aerozolami drobnocząsteczkowymi ciągle przybywa. Przytoczone powyżej dane uzasadniają dalsze badania nad optymalizacją leczenia inhalacyjnego, którego celem powinny być oprócz centralnych, także obwodowe drogi oddechowe. Usmani opublikował przegląd piśmiennictwa obejmujący badania interwencyjne porównujące skuteczność leczenia preparatami drobnocząsteczkowymi w stosunku do standardowych [19]. Obejmuje on 6 badań leków będących kombinacją glikokortykosteroidów wziewnych z długo działającymi beta-2-mimetykami oraz 17 badań glikokortykosteroidów stosowania w monoterapii. Autor stwierdza, że technologia aerozoli drobnocząsteczkowych pozwala na skierowanie terapii do wszystkich pięter układu oddechowego a badania czynnościowe na ocenę efektywności takiej terapii.

Frakcjonowane badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym jako markera stanu zapalnego określające jego pochodzenie z obwodowych dróg oddechowych, może wskazywać na potencjalnie bardziej korzystny efekt aerozoli drobnocząsteczkowych. Takie badanie przeprowadzili Scichilone i wsp. wykazując, że efektywność leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami drobnocząsteczkowymi (WGKS_{dr}) silnie korelowała ze stężeniami tlenu azotu pochodzącego z obwodowych części płuc [24]. Pappi i wsp. posługując się innymi testami drobnocząsteczkowych oceniali

skuteczność leczenia wziewnego małymi cząsteczkami aerozolu (ok. 1,5 mikrometra - mcm) w stosunku do standardowych (ok. 2,7 mcm). Autorzy potwierdzili większą poprawę przy użyciu aerozolu drobnocząsteczkowego u chorych, którzy nie odnieśli korzyści po zastosowaniu leku porównywanego.

Newman i wsp. wykazali, że drobnocząsteczkowy roztwór cyklozonidu (CIC) w postaci aerozolu HFA-pMDI o średnicy cząsteczki 1,1 mcm osiągał depozycję w centralnych drogach oddechowych 44% podczas gdy w obwodowych – 56% [25]. W kombinacji beklometazonu (BDP) i formoterolu w postaci roztworu HFA-pMDI osiągnięto depozycję całkowitą w układzie oddechowym na poziomie 56% dawki wyzwalanej, przy czym depozycja centralna wynosiła 66% a obwodowa 34% [26]. Co jest niezwykle ważne to obserwuje się dużą stabilność depozycji niezależnie od stanu drożności oskrzeli. De Becker i wsp. badając depozycję płucną aerozolu znakowanego izotopem technetu wykazali, że połączenie BDP/FORM HFA-pMDI osiągało 34% u zdrowych ze sprawnością wentylacji ocenianą na podstawie FEV₁ równej 112% wartości należnej [27]. U chorych na astmę ze średnią FEV₁=75% depozycja wynosiła 31% a u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc z FEV₁=44% depozycja wyniosła 33%.

Może to stanowić podstawę do potencjalnego zmniejszenia dawki nominalnej wyzwalanej przez inhalator ponieważ rzeczywista depozycja w układzie oddechowym pozwala na zachowanie pełnej efektywności leczenia. W cytowanym już powyżej zestawieniu badań oceniano między innymi taką możliwość. Papi i wsp. stwierdzili, że stosowanie kombinacji WGKS/LABA w postaci drobnocząsteczkowego aerozolu pozwoliło na znaczące zmniejszenie początkowo wysokiej dawki i utrzymanie długotrwałej kontroli choroby [28].

Podobne obserwacje dotyczyły także monoterapii WGKS w postaci aerozolu drobnocząsteczkowego. Hoshino i wsp. stosując flutykazon w dawce 200 mcg i cyklozonid 200 mcg obserwowali utrzymanie kontroli choroby w obu grupach i podobne wskaźniki spirometryczne, z tym że w grupie otrzymującej drobnocząsteczkowy roztwór cyklozonidu dodatkowo osiągnięto znaczącą poprawę wyników testu kontroli astmy (ACT), oscylometrycznych badań oceniających stan drobnocząsteczkowych oskrzeli oraz zmniejszenie eozynofilii w indukowanej płwocinie [29]. Dahl i wsp. u chorych z łagodną i umiarkowaną astmą, którzy przed włączeniem do badania leczenia byli flutykazonem w dawce 250 mcg, uzy-

Tabela II. Średnica cząstek WGKS w różnych postaciach i rodzajach inhalatorów wg Usmani O.S. [4]

| Lek | Postać leku/ rodzaj inhalatora | MMAD [mcm] |
|----------------------|--------------------------------|------------|
| FP | Suchy proszek/ DPI | 5,4 |
| BUD | Suchy proszek/ DPI | 4,0 |
| Furoinian mometazonu | Suchy proszek/ DPI | 3,7 |
| FP | HFA zawiesina/ pMDI | 2,4 |
| BDP/FORM | HFA roztwór/ pMDI | 1,5 |
| BDP | HFA roztwór/ pMDI | 1,1 |
| CIC | HFA roztwór/ pMDI | 1,1 |

mcm – mikrometr, FP – propionian flutykazonu, BUD – budezonid, BDP – dipropionian beklometazonu, FORM – formoterol, CIC – cyklozonid, DPI – inhalator suchego proszku, HFA – hydrofluoroalkan, pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem, MMAD – mediana średnicy aerodynamicznej cząsteczki

skali podobną poprawę FEV1, jakości życia i kontrolę astmy stosując 80 mcg cyklozonidu lub 200 mcg flutykazonu [30]. Bateman i wsp. po włączeniu leczenia cyklozonidem w grupie chorych na astmę otrzymujących wcześniej dodatkowo doustne glikokortykosteroidy mogli znacząco zmniejszyć ich dawkę, a w 30% całkowicie odstawić prednizolon [31]. Usmani podsumowując przegląd 23 badań porównujących efektywność leczenia skierowanego na drobne drogi oddechowe w porównaniu do standardowego stwierdza, że wzrasta liczba danych, uzasadniających dalsze badania dowodzące prawdziwości hipotezy o celowości rozwoju technologii preparatów drobnocząsteczkowych, umożliwiającej dostarczenie leków do całego drzewa oskrzelowego, a więc dużych i drobnych dróg oddechowych [19].

Drobne drogi oddechowe w astmie u dzieci

Dane dotyczące znaczenia obwodowych oskrzeli i depozycji aerozoli u niemowląt i małych dzieci są nieliczne. Teoretyczne przesłanki wskazują, że w tej grupie pacjentów koncepcja leczenia inhalacyjnego aerozolami drobnocząsteczkowymi wydaje się szczególnie atrakcyjna. Masa cząstek aerozolu jest zależna od 3-ciej potęgi ich promienia, co powoduje, że masa cząstek o średnicy 3-4 mcm jest 27-64 razy większa niż mających średnicę 1 mcm [32]. Jak już wspomniano powyżej, cząsteczki o mniejszej średnicy wykazują bardziej jednorodną depozycję obwodową mniej zależną od różnic w przepływach powietrza, jak również wykazują mniejszą tendencję do osadzania się w górnych drogach oddechowych. Mała średnica dróg oddechowych u dzieci predysponuje je dodatkowo do zwężenia na skutek obrzęku i nadprodukcji wydzieliny co sprawia, że małe cząsteczki leku mogą potencjalnie działać jeszcze korzystniej. W badaniach *in vitro* na modelu dróg oddechowych skorygowanych do wielkości niemowlęcia Janssens i wsp. wykazali 4-krotnie większą depozycję roztworu aerozolu o MMAD równym 1,1 mcm w porównaniu do 3-4 mcm [33]. Schuepp i wsp. u dzieci przedszkolnych wykazali, że zmiana wielkości cząsteczki z 4,2 mc na 2,5 mc spowodowała poprawę depozycji płucnej z 5-8% do 36-38% [32]. W kolejnym badaniu wykazali także, że nawet płacz dziecka w mniejszym stopniu zaburzał efektywność inhalacji leków o drobniejszych cząsteczkach. Depozycja płucna wynosiła 20% przy jednoczesnym ograniczeniu osadzania się aerozolu w jamie ustnej. Autorzy w dyskusji otrzymanych wyników wyrazili nawet opinię, że drobne cząsteczki wykazują 10-krotnie większy potencjał w porównaniu do aerozoli wielkocząsteczkowych [34]. U starszych dzieci Agertoft i wsp. stwierdzili 3-krotnie większą depozycję i biodostępność beklometazonu HFA o cząsteczce 1,1 mcm w porównaniu z jego odpowiednikiem z nośnikiem CFC o cząsteczkach 2-3 mcm [35]. Podobne wyniki otrzymali Devadason i wsp. obserwując w badaniu scyntygraficznym o blisko 37% większą depozycję płucną preparatu beklometazonu HFA w stosunku do CFC [36].

Dane te, bardzo zachęcające w aspekcie potencjału terapeutycznego i efektywności leczenia stawiają jednak bezpośrednio pytanie dotyczące bezpieczeństwa leczenia.

Bezpieczeństwo leczenia i efekty niepożądane wziewnych glikokortykosteroidów drobnocząsteczkowych

Zagadnienia bezpieczeństwa są szczególnie istotne w terapii przewlekłej, jaką jest niewątpliwie leczenie astmy. Grupą pacjentów, u której ten aspekt odgrywa najistot-

niejszą rolę są dzieci. Mimo znacznego zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów po podaniu w inhalacji, wziewna postać leku nadal niestety nie jest całkowicie pozbawiona działań niepożądanych. Pomimo zmiany charakterystyki depozycji aerozoli drobnocząsteczkowych wciąż istnieje możliwość występowania efektów niepożądanych zarówno miejscowych jak i ogólnych. Niestety wiele współczesnych opracowań i uaktualnień na temat znaczenia terapii glikokortykosteroidami wziewnymi ocenę ryzyka występowania powikłań leczenia traktuje zbiorczo, nie wskazując na różnice pomiędzy aerozolami drobnocząsteczkowymi a standardowymi [37]. Niedawno opublikowany przez Kowalskiego i wsp. systematyczny przegląd piśmiennictwa zwraca uwagę na właściwości nowych preparatów i ich działania ogólnoustrojowe [38].

Depozycja drobnocząsteczkowych WGKS w jamie ustnej jest znacząco mniejsza niż preparatów standardowych, odpowiednio około 33% do 82-91% [39]. Dodatkowo dwa z nich – HFA-BDP i HFA-CIC są dostarczane w postaci proleku, który ulega przekształceniu do postaci aktywnej dopiero w płucach. Powoduje to zminimalizowanie ryzyka wystąpienia działań miejscowych niepożądanych. Lipworth i wsp. oceniali występowanie kandydozy jamy ustnej w wyniku stosowania WGKS. Częstość jej występowania w grupie leczonych cyklozonidem HFA wyniosła 2,4% w stosunku do 22% przyjmujących flutykazon CFC [40]. Dysfonia również była obserwowana trzykrotnie rzadziej u leczonych CIC-HFA.

Glikokortykosteroidy wziewne po dotarciu do układu oddechowego wchłaniają się do krwi osiągając stężenie zgodne z depozycją płucną na zasadzie równowagi stężeń, za wyjątkiem tych leków, które podlegają metabolizmowi w układzie oddechowym. Drugą składową wywierającą działanie ogólne jest pula WGKS, która podczas inhalacji nie znalazła się w płucach, tylko w jamie ustnej, a następnie po połknięciu znalazła się w przewodzie pokarmowym. Ta część GKS podlega metabolizmowi w wątrobie, a aktywna biologicznie pozostaje pula niezmetabolizowana lub jej aktywne metabolity [41]. Przejście glikokortykosteroidów bezpośrednio z płuc do krążenia może skutkować działaniami systemowymi wchłoniętej dawki w większym stopniu niż po wchłonięciu z przewodu pokarmowego i przejściu przemian w wątrobie. Wykazano, że stężenie we krwi związków beklometazonu po wprowadzeniu aerozolu z nowym gazem nośnikowym w miejsce chlorofluorokarbonu zwiększyło się z 19% do 64% [42]. Kowalski i wsp. potwierdzili wyniki dwóch wcześniejszych metaanaliz stwierdzających zależność dawki takich glikokortykosteroidów jak BDP, BUD i FP z hamowaniem czynności kory nadnerczy. Jedynym WGKS, który nie wykazał takiej zależności był cyklozonid podlegający unikalnemu, w stosunku do wcześniej wymienionych, metabolizmowi w organizmie. CIC w inhalatorze znajduje się w postaci nieaktywnego proleku, aktywacji ulega dopiero w wyniku działania esteraż wewnątrzkomórkowych znajdujących się w płucach. Poza tym cyklozonid posiada silne właściwości lipofilne co sprawia, że dłużej pozostaje i działa w płucach. Pomimo dużej absorpcji z płuc jego efekt ogólnoustrojowy nadal pozostaje znikomy ze względu na szybkie wiązanie się z białkami surowicy co sprawia, że nie jest dostępny dla receptorów GKS w tkankach obwodowych [43]. Stanowi to wytłumaczenie wyników szeregu badań, w których stwierdzono, że nawet wysoka dawka cyklozonidu 1280 mcg nie hamuje czynności kory nadnerczy [38].

Podsumowanie

Przytoczone powyżej dane wskazują, że dysponujemy obecnie nowoczesnymi metodami oceny drożności obwodowych dróg oddechowych, które mogą być przydatne zarówno w selekcji pacjentów do odpowiedniej formy terapii jak również monitorowania efektywności leczenia. Posiadamy również nowoczesne metody efektywnego do-

starczania leków do układu oddechowego. Należy się także z pewnością zgodzić z wnioskami pochodzącymi z metaanalizy Kowalskiego i wsp., że bardziej efektywna terapia nie wiąże się z eliminacją ryzyka działań niepożądanych większości glikokortykosteroidów wziewnych, nawet mimo zmniejszenia dawki nominalnej tych leków i zachowania ich skuteczności klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 84-7.
2. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84: 4-11.
3. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS i wsp. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 646-57.
4. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012; 84: 441-53.
5. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2012; 44: 146-56.
6. Milanowski A. Znaczenie badań czynnościowych obwodowych dróg oddechowych w okresie międzypadowym astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży. Akademia Medyczna w Warszawie 1984.
7. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by retrograde catheter. *J Appl Physiology* 1967; 22: 395.
8. Paull K, Covar R, Jain N i wsp. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 311-7.
9. Usmani OS, Singh D, Spinola M i wsp. The prevalence of small airway disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19-27.
10. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration* 2012; 84: 177-88.
11. Kjellberg S, Houltz BK, Zetterstrom O i wsp. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med* 2016; 117: 92-102.
12. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J i wsp. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J* 2014; 44: 1353-5.
13. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S i wsp. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-10.
14. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 292-300.
15. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC i wsp. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
16. Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 386-90.
17. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A i wsp. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; 134: 1192-9.
18. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J i wsp. GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
19. Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 376-88.
20. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497-504.
21. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-53.
22. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510-6.
23. Leach CL, Bethke TD, Boudreau RJ i wsp. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med* 2006; 19: 117-26.
24. Scichilone N, Battaglia S, Taormina S i wsp. "Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1513-7.
25. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 2006; 100: 375-84.
26. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S i wsp. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 11-21.
27. De Backer W, Devolder A, Poli G i wsp. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23: 137-48.
28. Papi A, Nicolini G, Crimi N i wsp. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2012; 13: 54.
29. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010; 59: 59-66.
30. Dahl R, Engelstätter R, Trebas-Pietras E, Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1121-30.
31. Bateman E, Karpel J, Casale T i wsp. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006; 129: 1176-87.
32. Amirov I, Newhouse MT, Minocchieri S i wsp. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1206-11.
33. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. *Chest* 2003; 123: 2083-8.
34. Schuepp KG, Devadason SG, Roller C i wsp. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir Med* 2009; 103: 1738-45.
35. Agertoft L, Laulund LW, Harrison LI i wsp. Influence of particle size on lung deposition and pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 192-9.
36. Devadason SG, Huang T, Walker S i wsp. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 1007-11.

37. Hossny E, Rosario N, Lee BW i wsp. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 26-49.
38. Kowalski ML, Wojciechowski P, Dziewońska M, Ryś P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: a systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 9-17.
39. Gentile DA, Skoner DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Current Opinion in Pharmacology* 2010; 10: 260-5.
40. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF 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: 465-72.
41. Harrison LI. Local versus total systemic bioavailability of beclomethasone dipropionate CFC and HFA metered dose inhaler formulations. *J Aerosol Med* 2002; 15: 401-6.
42. Bodzenta-Lukaszyk A, Kokot M. Pharmacological consequences of inhaled drug delivery to small airways in the treatment of asthma. *Adv Ther* 2014; 31: 803-16.
43. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 782-9.