

Zkušenosti s ciclesonidem u dospělých pacientů s lehkou formou astma bronchiale

BARTOŠÍKOVÁ L., NEČAS J., FRÁŇA L.¹, BARTOŠÍK T.²

Univerzita Palackého, Lékařská fakulta, Ústav fyziologie, Olomouc

¹Dům zdraví, Velké Meziříčí

²Anesteziologicko-resuscitační klinika FN U sv. Anny v Brně

Došlo: 15. června 2007 / Přijato: 14. srpna 2007

SOUHRN

Zkušenosti s ciclesonidem u dospělých pacientů s lehkou formou astma bronchiale

Cílem studie bylo sledování účinnosti léčby ciclesonidem u souboru 100 dospělých pacientů s diagnózou lehkého perzistujícího astma bronchiale s výrazným zhoršováním potíží po zátěži, kteří byli léčeni ambulantně v ordinaci odborného lékaře alergologa a klinického imunologa. Ciclesonid byl aplikován inhalačně jednou denně v dávce 160 µg po dobu 3 měsíců a ve studii je pokračováno. Žádný z pacientů neužíval v průběhu léčby ciclesonidem jiné antiastmatické léky, s výjimkou možnosti užít tzv. léky úlevové (krátkodobě účinkující β_2 -sympatomimetika) při náhlém zhoršení potíží. Při každé ze 3 návštěv pacientů byly lékařem hodnoceny: změny frekvence výskytu denních a nočních symptomů onemocnění, spotřeba β_2 -sympatomimetik, změny hodnot FEV₁ a PEF a případný výskyt nežádoucích účinků. Rovněž byly vyhodnocovány subjektivní pocity spokojenosti pacienta s terapií. V průběhu léčby došlo ke statisticky velmi významnému vzestupu jak jednovteřinového usilovného výdechového objemu, tak i vrcholové výdechové rychlosti u všech pacientů, signifikantně se snížila frekvence a tíže astmatických záchvatů, u všech pacientů se snížila spotřeba úlevových léků. Statisticky velmi významně poklesl výskyt denních a nočních příznaků onemocnění. Ciclesonid byl pacienty všeobecně dobře snášen, navíc u žádného z pacientů nedošlo k výskytu nežádoucích účinků. Ukazuje se, že léčba ciclesonidem je bezpečná a má vysoce pozitivní klinické výsledky.

Klíčová slova: ciclesonid – inhalační kortikosteroidy – astma bronchiale

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 276–279

SUMMARY

Experience with ciclesonide in patients with mild persistent bronchial asthma

The study aimed to monitor the effectiveness and safety of the treatment with ciclesonide, administered once a day in a 160 µg dose, over a 3-month period, to a group of 100 patients diagnosed with mild persistent bronchial asthma with deterioration of problems after exercise. The results of the study prove significant positive effects of the preparation used. A significant improvement of FEV₁ and PEF values was observed, as well as a statistically significant remission of both day and nocturnal symptoms of the disease, a significantly lower consumption of short-acting β_2 -sympathomimetics, and an improvement of all evaluated data relating to the quality of life of the asthmatic patients. No adverse effects were registered.

Key words: ciclesonide – inhaled corticosteroids – bronchial asthma

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 276–279

Má

Adresa pro korespondenci:

MUDr. PharmDr. Lenka Bartošíková, Ph.D.
Ústav fyziologie LF UP
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: bartosil@tunw.upol.cz

Úvod

Astma bronchiale je definováno jako chronický alergický zánět průduškové sliznice, v němž se uplatňují zvláště T-lymfocyty, eosinofilní granulocyty a žírné buňky. Zánětlivé změny v dýchacích cestách nemocných s astmatem způsobují bronchiální hyperreaktivitu (BHR). Nejčastějším klinickým projevem průduškového astmatu je intermitentní záchvatová dušnost vyvolaná obstrukcí dýchacích cest. Zánět neléčený včas vede k trvalým strukturálním změnám dýchacích cest a ke vzniku ireverzibilní obstrukce ¹⁾.

V terapii astma bronchiale se jako léky první volby významně uplatňují inhalační kortikosteroidy. Cílem jejich použití je soustředit protizánětlivou aktivitu především na povrchu dýchacích cest a přitom snížit frekvenci výskytu a závažnost nežádoucích účinků vyplývajících z jejich systémového působení ²⁾. Ciclesonid patří mezi syntetické nehalogenované kortikosteroidy s relativně malým glukokortikoidním účinkem. Jde o prodrug, z něhož se teprve v cílových buňkách bronchiální sliznice syntetizována vlastní účinná sloučenina ³⁾. Po deesterifikaci nespecifickými esterázami tak vzniká desciclesonid, který má vystupňovanou glukokortikoidní aktivitu. Desciclesonid má více jak 100× vyšší vazebnou afinitu ke glukokortikoidním receptorům ve srovnání s mateřskou látkou ⁴⁾. Desciclesonid má stejný mechanismus účinku jako jiné glukokortikoidy, což bylo potvrzeno jak *in vitro*, tak *in vivo* prováděnými experimenty ^{5, 6)}.

Ciclesonid je prvním představitelem třetí generace inhalačních kortikosteroidů, který je určen k dlouhodobé terapii lehkého až středně těžkého perzistujícího astmatu. Má velmi příznivý farmakologický profil, který umožňuje jeho aplikaci pouze v jedné denní dávce. Ukazuje se, že ciclesonid má i nejlepší bezpečnostní profil ze všech v současné době klinicky používaných inhalačních kortikosteroidů ⁷⁾.

Cílem studie bylo sledování účinnosti léčby ciclesonidem u souboru dospělých pacientů s diagnózou lehkého perzistujícího astma bronchiale s výrazným zhoršováním potíží po zátěži, kteří byli léčeni ambulantně.

POKUSNÁ ČÁST

Soubor pacientů a metodika

Soubor tvořilo 100 pacientů průměrného věku 42,8 roků, průměrná délka trvání astmatu před zařazením do studie byla 2,6 měsíců. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, kteří doposud nebyli léčeni inhalačním kortikosteroidem (IKS). Ciclesonid byl aplikován inhalačně jednou denně v dávce 160 µg po dobu 3 měsíců a ve studii je pokračováno. Žádný z pacientů neužíval v průběhu léčby ciclesonidem jiné antiastmatické léky s výjimkou možnosti užít tzv. léky úlevové (krátkodobě účinkující β_2 -sympatomimetika) při náhlém zhoršení potíží. Při každé ze 3 návštěv pacientů byly lékařem hodnoceny: změny frekvence výskytu denních a nočních

symptomů onemocnění, spotřeba β_2 -sympatomimetik, změny hodnot jednovteřinového usilovného výdechového objemu (FEV₁) a vrcholové výdechové rychlosti (PEF) a případný výskyt nežádoucích účinků. Rovněž byly vyhodnocovány subjektivní pocity spokojenosti lékaře a pacienta s terapií.

Výsledky byly statisticky zpracovány pomocí tabulkového procesoru Microsoft Excel. Stanovovanými parametry byly průměrné hodnoty a směrodatné odchylky. Statistická významnost byla v případě spirometrie hodnocena testem parametrickým (t – test párový). Hodnota $p \leq 0,05$ byla považována za signifikantní.

VÝSLEDKY

V průběhu léčby došlo ke statisticky velmi významnému vzestupu jak jednovteřinového usilovného výdechového objemu, tak i vrcholové výdechové rychlosti u všech pacientů. Již po 14 dnech aplikace ciclesonidu se signifikantně zvýšila hodnota PEF ($p \leq 0,01$). Po 3 měsících terapie se oproti vstupní hodnotě tento nárůst ještě

Tab. 1. Změny hodnot PEF a FEV₁ za sledované období

	PEF (l/min)	FEV ₁ (l)
vstupní vyšetření	366,97±68,03	2,66±0,56
po 14 dnech terapie	417,07±78,52**	3,03±0,64*
po 3 měsících terapie	450,67±83,01**	3,26±0,68**

* $p \leq 0,05$ vstup vs po 14 dnech terapie, ** $p \leq 0,01$ vstup vs po 14 dnech terapie

• $p \leq 0,05$ vstup vs po 3 měsících terapie, •• $p \leq 0,01$ vstup vs po 3 měsících terapie

navýšil ($p \leq 0,01$). Hodnoty FEV₁ vzrostly po 14 dnech léčby o 11,2 % oproti vstupní hodnotě. Tento nárůst se po 3 měsících léčby ještě navýšil, celkem o 18,1 % oproti vstupní hodnotě.

Dále se signifikantně snížila frekvence a tíže astmatických záchvatů, u všech pacientů se snížila spotřeba úlevových léků. Statisticky velmi významně poklesl výskyt denních a nočních příznaků onemocnění ($p \leq 0,01$). Počet dnů, kdy byl zaznamenán výskyt denních příznaků onemocnění, se snížil z původní hodnoty na vstupu (3,57±0,50) již po 14 dnech terapie prakticky na nulovou hodnotu. Rovněž tak počet dnů, kdy byl zaznamenán výskyt nočních příznaků onemocnění, se snížil z původní hodnoty na vstupu (2,43±0,68) na nulovou hodnotu. Ciclesonid byl pacienty všeobecně dobře snášen, navíc u žádného z pacientů nedošlo k výskytu nežádoucích účinků. Závěrečné hodnocení ze strany lékaře i pacienta, provedené po 3 měsících terapie ukázalo na všeobecně velmi dobrou účinnost, snášenlivost, spokojenost pacienta a jednoduchost manipulace s lékovou formou přípravku.

DISKUZE

Systémové kortikosteroidy jako dosud nejúčinnější protizánětlivá léčiva jsou používány v léčbě astmatu od roku 1947⁸⁾. IKS se používají v léčbě asthma bronchiale déle než 20 let. Beclometason dipropionat byl poprvé testován koncem 60. let 20. století, v roce 1983 následoval budesonid, další klinicky používaný IKS je fluticason propionat. Do skupiny inhalačních kortikosteroidů patří ještě flunisolid a například v USA velmi často předepisovaný triamcinolon acetonid. Rozšíření inhalačních kortikosteroidů a jejich podávání v účinných protizánětlivých dávkách vedlo koncem 80. let k zásadnímu obratu v léčbě astmatu.

Podle ATC se inhalační kortikosteroidy řadí do skupiny R03 – antiastmatika. Z hlediska farmakoterapie astmatu patří mezi preventivní udržovací antiastmatika. Systémově působící kortikosteroidy, aplikované perorálně, intramuskulárně nebo intravenózně, patří (na rozdíl od inhalačních) mezi preventivní a zároveň mezi rychle působící antiastmatika.

Jednoznačnou indikací pro zahájení léčby inhalačními kortikosteroidy je lehké perzistující astma bronchiale⁹⁾. Vedle astmatu je další indikací inhalačních kortikosteroidů laryngitida, laryngotracheitida a chronická obstrukční plicní nemoc¹⁰⁾, zkoušeny jsou také u bronchiektazií a sarkoidózy¹¹⁾ a jejich účinek je léčebně využíván při vdechnutí dráždivých a leptajících chemických látek. Intranazálně aplikované kortikosteroidy jsou indikovány u sezónní i nesezónní alergické rýmy a nosní polypózy.

Rada klinických studií u nemocných s astmatem jednoznačně prokázala, že podávání IKS zlepšuje skóre symptomů, redukuje počet akutních exacerbací, zlepšuje plicní funkce, redukuje BHR, redukuje zánětlivé změny v dýchacích cestách a nakonec zlepšuje kvalitu života nemocného^{12–15)}. Zlepšení skóre symptomů a zlepšení plicních funkcí lze dosáhnout samotným podáváním inhalačních β_2 -mimetik, které však neovlivní BHR ani astmatický zánět, na jehož konci stojí ireverzibilní strukturální změny v dýchacích cestách. Proto se v základní literatuře nedoporučuje podávat u perzistujícího astmatu samotná krátkodobě účinná antiastmatika⁹⁾.

Velmi významných výsledků v aplikaci ciclesonidu bylo dosaženo v placebem kontrolovaných studiích. V randomizované multicentrické placebem kontrolované studii, trvající 12 týdnů, do které bylo zařazeno celkem 320 pacientů s astmatem, byl ciclesonid podáván inhalačně v dávce 80 μg 1× denně ($n=120$) a v dávce 320 μg 1× denně ($n=150$), nebo bylo podáváno placebo ($n=125$)¹⁶⁾. Ve druhé randomizované multicentrické placebem kontrolované studii, trvající 12 týdnů s následným 40týdenním otevřeným obdobím, do které bylo zařazeno celkem 329 pacientů s astmatem, byl podáván ciclesonid inhalačně v dávce 160 μg 1× denně ($n=107$) a v dávce 640 μg 1× denně ($n=112$), nebo placebo ($n=110$)¹⁷⁾. Výslednými pro-

měnnými byly klinická účinnost a hodnota PEF. Obě studie prokázaly statisticky vysoce signifikantní zlepšení všech sledovaných parametrů ve větvích aktivní léčby v obou studiích.

Výsledky naší studie jsou srovnatelné, a to při dávkování ciclesonidu 160 μg 1× denně, po dobu 12 týdnů (3 měsíců). Ve studii je i nadále pokračováno, aby mohly být vyhodnoceny případné změny sledovaných ukazatelů při dlouhodobém podávání ciclesonidu.

Nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů lze obecně rozdělit na lokální a systémové. Mezi lokální patří orofaryngeální kandidóza a dysfonie. Orofaryngeální kandidóza se vyskytuje u 5 % dospělých, u dětí je vzácná. Jednoznačnou prevencí je vyplachování úst a hrdla vodou po aplikaci jakoukoli aplikační pomůckou a používání inhalačního nástavce při aplikaci z dávkovacího aerosolového inhalátoru. Dysfonie, za kterou je zodpovědná atrofie hlasového aparátu, se vyskytuje až u 50 % dospělých, kteří si aplikují inhalační kortikosteroidy, ale jen 30 % postižených dysfonií vnímá. Percepce tohoto nežádoucího účinku je ovlivněna povoláním pacienta. Použití inhalačního nástavce nemá vliv na snížení výskytu dysfonie. Systémové nežádoucí účinky IKS jsou detekovatelné při vyšších dávkách (nad 800–1000 μg)¹⁸⁾, ale ani při dlouhodobě podávaných velmi vysokých dávkách (nad 2000 μg) nejsou klinicky velmi významné¹⁹⁾. Nejčastěji se vyskytuje ztenčení a snadná zranitelnost kůže (někdy pouze cirkumorálně, lze ji tedy přiřadit k lokálním nežádoucím účinkům). Trojici nejsledovanějších nežádoucích účinků představuje útlum osy hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin, ovlivnění kostního metabolismu a vliv na růst dětí. Inhalační kortikosteroidy mohou vyvolat (v závislosti na dávce) laboratorně detekovatelnou supresi osy hypotalamus – hypofýza kůra nadledvin. Je však nutno zdůraznit, že po dvaceti letech klinických zkušeností je možno považovat léčbu astmatu IKS z tohoto hlediska za bezpečnou¹²⁾. Klinická studie prokázala, že v současné době nedochází při dlouhodobé léčbě inhalačními kortikosteroidy ke zvýšenému riziku osteoporózy nebo vzniku kostních fraktur u dospělých ani u dětí¹²⁾. Problémy s alterací kostního metabolismu spíše souvisejí s předchozí léčbou systémovými kortikosteroidy nebo s fyzickou inaktivitou v důsledku nedostatečné kontroly astmatu. Obecně lze konstatovat, že inhalační kortikosteroidy mají vysoký terapeutický index. Ukazuje se, že ciclesonid má díky svým farmakologickým vlastnostem velmi dobrý bezpečnostní profil, neboť ani ve vysokých dávkách nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky. V klinických studiích u pacientů s astmatem, kdy byl ciclesonid podáván inhalační cestou v dávkách 80–1280 μg , byly nežádoucí účinky prokázány jen u 4 % léčených pacientů. Tyto byly většinou mírné a nevyžadovaly přerušení léčby⁷⁾.

V rámci naší provedené studie nebyl po dobu 12týdenního podávání zaznamenán výskyt nežádoucích účinků, a to ani mírného charakteru. Pacienti byli předem poučeni o způsobu aplikace lékové formy a rovněž tak dodržovali v průběhu terapie hlavní zásady týkající se podávání inhalačních kortikosteroidů obecně.

ZÁVĚR

Dosavadní pozitivní zkušenosti s ciclesonidem u dospělých pacientů vedou k tomu, že indikace již byla rozšířena na dětské pacienty a je pravděpodobné, že se ciclesonid objeví i ve formě vhodné pro intranazální aplikaci u pacientů s alergickou rýmou. Rovněž se dá očekávat i vývoj kombinovaného léku, který by obsahoval ciclesonid, a některého ze zástupců inhalačních β_2 -mimetik s dlouhodobým účinkem.

LITERATURA

1. **Kašák, V.:** Remedia, 1999; 9, 320-322.
2. **Salajka, F.:** Remedia, 2005; 15, 316-322.
3. **Belvisi, M. G., Bundschuh, D. S., Stoeck, M. et al.:** J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005; 314, 568-574.
4. **Suchopár, J., Prázdňovcová, L., Ivanovic, N.:** Remedia, 2005; 15, 307-309.
5. **Reynolds, N. A., Scott, L. J.:** Drugs, 2004; 64, 511-519.
6. **Larsen, B. B., Nielsen, L. P., Engelstatter, R. et al.:** Allergy, 2003; 58, 207-212.
7. **Kašák, V.:** Farmakoterapie, 2006; 2, 18-25.
8. **Bordley, J. E., Carey, R. A., Harvey, A. M. et al.:** Bull. John Hopkins Hosp., 1949; 85, 396-398.
9. **Ayres, J. G.:** Thorax, 1977; 52(Suppl.1).
10. **Vondra, V.:** ČSL JEP, Praha, 1996.
11. **Kolek, V.:** Respirace, 1997; 3, 8-12.
12. **Pedersen, S., O'Byrne, P.:** Allergy, 1997; 52 (Suppl 39), 1-34.
13. **Jackson, W.:** Early intervention in asthma. Harwel, Clinical Vision Ltd, 1997.
14. **Haathela, T.:** N. Engl. J. Med., 1991; 325, 388-392.
15. **Haathela, T.:** N. Engl. J. Med., 1994; 331, 700-705.
16. **Engelstatter, R., Langdon, C., Bethke, T.:** Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002; 165, A776.
17. **Chapman, K. R., Patel, P., Boulet, L. P.:** Eur. Respir. J., 2002; 20(Suppl), 373-374.
18. Global Initiative for asthma. (Pendant, C., et al., ed.), NIH Publication No. 95-3659, 1995, s.176.
19. **Geddes, D. M.:** Thorax, 1992; 47, 404-407.

Grober, U.: **Arzneimittel und Mikronährstoffe.** Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2007, 280 s., 54 tab., 23 obr., cena 42 Euro.

V Evropě se střední věk za posledních sto roků zdvojnásobil. Na základě toho lze předpokládat, že v roce 2010 bude mít evropská populace více jak 20 % osob starších 70 roků. Následkem toho se zvýší počty nemocných léčených komplexní terapií, kteří budou pravidelně užívat nejméně 3–6 různých HVLP, v USA se počítá ještě s vyšším počtem léků a to 8–14 druhů. Tím lze zdůraznit význam respektování nutného vzniku nejen interakcí mezi léčivými, ale také se současnými potravinami, které mohou zvyšovat výskyt vedlejších účinků a tím smrtelných následků. Dosud se však výskyt nežádoucích projevů nebo malé změny způsobené složkami výživy u současně podávaných léčiv při léčbě určitých chorob nerespektoval. Interakce mezi léčivými a součástmi potravin mohou způsobovat: a) zpomalení vyprázdnění žaludečního obsahu, vznik špatně rozpustné tekutiny, b) vzrůst pH žaludečního obsahu, c) ke kompatibilnímu zvýšení resorpce, k biotransformacím, d) vazbám na bílkoviny a e) ke změnám pH moče. Určité změny nastávají při transportech a změnách látek, jejichž následkem je trvalý nadbytek mikrovýživných látek, dochází ke zvláštním

interakcím mezi léčivými a stopovými prvky nebo vitamíny, mění se povaha resorpce i metabolitů a dochází k jejich špatnému vylučování. V rizikových skupinách nemocných může dojít k potížím u pacientů konzumujících nevhodné druhy potravin a k nedostatku mikrosoučástí, například u gravidních žen konzumujících alkohol, nikotin nebo kofein, u chronických nemocných a starších osob.

Ve druhé části publikace se podrobně probírají interakce vybraných léčiv s mikrolátkami potravin, podle počtu vyskytující se z 26 skupin druhů léčiv mezi nejběžnějšími alkohol a cytostatika (12 druhů interakce) u antibiotik (11), u cytostatik, látek snižujících obsah cholesterolu, u antiepileptik a antihypertonik s nejmenším počtem interakcí byla antiadipozitiva (1), antiastmatika a léky na dnu (2) a potom následovaly léky ze skupin laxancií a neuroleptik (3) interakce. U ostatních druhů léčiv – celkem se počet interakcí pohyboval mezi 4–9. Závěrečné přílohy mají formy tabulky, zde jsou vybraná léčiva a mikrovýživné látky, mechanismus jejich vzájemné interakce a následky možných potenciací. Bohatě literární rešerše uzavírají jednotlivé skupiny interakcí léčiv. Publikace vhodně doplňuje jeho autorova příručka o praktickém uplatnění mikrovýživných látek v ortomolekulární medicíně.

J. Malý