

Leczenie przeciwzapalne w astmie oskrzelowej u dzieci

ZBIGNIEW DONIEC, RYSZARD KURZAWA, ZENON BUKOWCZAN, AHMED IBRAHIM ELBOUSEFY

Klinika Chorób Alergicznych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatrycznego im. Rudników, ul. Polna 3b, 34-700 Rabka

Autorzy dokonali przeglądu aktualnie stosowanych leków przeciwzapalnych w astmie oskrzelowej. Szczególną uwagę zwrócono na skuteczność steroidów wziewnych. Określono miejsce leków w farmakoterapii poszczególnych stopni ciężkości astmy oskrzelowej.

Poznanie patomechanizmu procesu zapalnego w astmie oskrzelowej spowodowało, że przewlekłe leczenie przeciwzapalne stało się podstawą farmakoterapii choroby. Leki o działaniu przeciwzapalnym stosowane są od prawie 30 lat jednakże badania ostatnich lat zwróciły uwagę na szereg nowych ich cech, a także pozwoliły na wprowadzenie nowych preparatów.

Leki przeciwzapalne nie będące kortykosteroidami

Kromoglikan dwusodowy stosowany jest z powodzeniem w terapii astmy oskrzelowej już 30 lat. Mechanizm działania tego leku jest złożony, odkrywamy też wiele nowych jego właściwości. Hamowanie aktywności wielu komórek zapalnych potwierdzono zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*. Wykazano spadek liczby eozynofiliów, mastocytów, limfocytów T i makrofagów w drogach oddechowych po zastosowaniu preparatu. Badania tkanki oskrzeli wykazały również spadek ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 [4]. Preparat hamuje aktywność wydzielniczą wielu komórek m.in. wykazano zmniejszenie uwalniania cytokin przez mastocyty stymulowane przez antygen.

Nedokromil sodu wykazuje jeszcze szerszy zakres działania przeciwzapalnego. Stwierdzono, że preparat hamuje produkcję IgE przez limfocyty B [2,7] W sposób zależny od dawki hamuje uwalnianie IL-8 z komórek ludzkiego nabłonka oddechowego, a także zmniejsza uwalnianie szeregu innych cytokin jak IL-1beta, GM-CSF, TNF-alfa, RANTES. Hamowana jest ekspresja sICAM-1. Zmniejszenie produkcji IL-8, która może tworzyć z sIgA kompleks o silnych właściwościach chemotaktycznych dla eozynofiliów, zmniejsza nacieki tych komórek [10]. Nedokromil sodu hamuje również stopień aktywacji granulocytów kwasochłonnych blokując m.in. uwalnianie ECP, zmniejsza się liczba komórek EG2+ W badaniach połączyn oskrzelowo-pęcherzykowych wykazano spadek poziomu cytotoksycznych białek eozynofila [3,11]. Badania kliniczne potwierdziły poprawę czynności układu

oddechowego, zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli oraz zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych. Efekt ten jest związany jest głównie z hamowaniem obrzęku tkanki oskrzelowej i zmniejszeniem wydzielania śluzu, co wynika ze zmniejszenia uwalniania mediatorów zapalnych.

Kromoglikan dwusodowy zapobiega reakcji astmatycznej jeśli jest podawany przed ekspozycją na alergen. Efekt ochronny jest proporcjonalny do dawki leku który zmniejsza również nadreaktywność oskrzeli, ale działanie to dotyczy tylko osób z atopią. Do oceny skuteczności tych leków potrzebny jest okres 4-8 tygodni. W pierwszej fazie leczenie lek powinien być podawany 4-6 razy na dobę, a po uzyskaniu efektu klinicznego można zredukować do 3 dawek dziennie. Również nedokromil łagodząc objawy podmiotowe astmy i poprawiając czynność płuc pełną skuteczność działania osiąga po okresie 4 tygodni stosowania 3-4 razy dziennie, potem ta częstość może ulec zmniejszeniu [11].

Kortykosteroidy wziewne

Steroidy inhalacyjne, leki o najsilniejszym działaniu przeciwzapalnym stosowane są w leczeniu astmy od ponad 25 lat. Interakcji cząsteczki sterydu z receptorem sterydowym obecnym we wszystkich komórkach posiadających jądro komórkowe jest mechanizmem inicjującym zahamowania procesu zapalnego. Przejściowe oddziaływanie kompleksu steryd - receptor na genom komórki, lub jego interakcja z innymi komórkowymi czynnikami transkrypcji powoduje zahamowanie wytwarzania wielu cytokin, enzymów, receptorów, cząsteczek adhezyjnych i szeregu mediatorów zapalnych [1,6].

Steroidy mają bezpośrednie działania hamujące na większość komórek zapalnych zaangażowanych w astmie oskrzelowej oraz na mikrokrążenie i przesięki naczyń indukowany przez mediatory zapalne. W wyniku tego działania są one bardzo efektywne w kontrolowaniu przewlekłego zapalenia dróg oddechowych. Potwierdzono to przez badania biopsji

oskrzeli u dorosłych które wykazały normalizację liczby eozynofiliów, makrofagów, mastocytów, limfocytów, naprawę uszkodzonego nabłonka. Są także pewne dowody redukcji pogrubienia błony podstawnej chociaż u pacjentów otrzymujących sterydy przez 10 lat takie pogrubienie jest nadal widoczne [5].

Steroidy wziewne redukują nadreaktywność na bezpośrednie jak i pośrednie czynniki stymulujące. Pojedyncza dawka zmniejsza odpowiedź późną a kontynuowana redukuje wczesną i późną fazę reakcji astmatycznej oraz następowy wzrost nadreaktywności oskrzeli. W związku z tym spada reaktywność dróg oddechowych na histaminę i metacholinę, hamowany jest skurcz po bradykininie, hiperwentylacji i wysiłku fizycznym [8].

Zwykle znacząca i szybka kliniczna poprawa oraz zmiany w funkcji płuc u dzieci z astmą są widoczne już przy bardzo niskiej dawce steroidu (ok. 100 µg). Poprawa czynności płuc i objawów uzyskuje swoje "plateau" jeszcze przed zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli. Dodatkowa poprawa tych wskaźników wraz ze wzrostem dawki jest raczej niewielka i często dalszy wzrost dawki nie daje większych efektów w zakresie objawów klinicznych i PEFR-u. Inny jest zakres dawek oddziałujących na nadreaktywność oskrzeli. U większości dzieci szkolnych możemy kontrolować objawy przy niskiej dawce 100-200 µg budesonidu ze spejsera, podczas gdy wyższe dawki i dłuższe leczenie jest konieczne do kontroli nadreaktywności ocenianej np. poprzez możliwość zapobiegania powysiłkowemu skurczowi oskrzeli. Poprawa kontroli objawów klinicznych i PEFR występuje szybko po 1-2 tygodniach w niskiej dawce 100 µg budesonidu u dzieci z umiarkowaną i ciężką astmą, podczas gdy dłuższe leczenie (miesiące) nieco wyższą dawką (400-600 µg) jest potrzebne do osiągnięcia maksymalnej redukcji nadreaktywności oskrzeli [1,12].

Maksymalny efekt hamowania powysyłkowego skurczu oskrzeli występuje po 2 miesiącach po wprowadzeniu leczenia podczas gdy "plateau" w teście histaminowym uzyskuje się później bo po około 20 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Użycie wyższych dawek na początku leczenia (co jest zalecane, gdyż zwykle rozpoczynamy od wyższego dawkowania z czasem zmniejszając go aż do dawki efektywnej) może zredukować ten okres.

Steroidy stosujemy u dzieci w różnym wieku. Chociaż liczba kontrolowanych badań u dzieci przedszkolnych i niemowląt nie jest duża, wykazano skuteczność steroidów wziewnych w poprawie funkcji płuc, redukcji nadreaktywności, zmniejszaniu dawki doustnych steroidów i zużycia doraźnie działających β_2 -mimetyków. Badania wskazują, że te same korzyści osiągają dzieci młodsze jak i starsze. Zmniejsza się także częstość, ale nie nasilenie występującego w okresie przedszkolnym świszczącego oddechu indukowanego infekcjami wirusowymi. Problemem w tej grupie wiekowej są techniczne aspekty podawania leków oraz

fakt, że sytuacja kliniczna nie zawsze pozwala na jednoznaczne określenie które dzieci z nawracającymi epizodami świszczącego oddechu są astmatykami lub też cierpią nawracających infekcji wirusowych. Optymalne użycie steroidów wziewnych może być różne w tych dwóch grupach [1,8].

Kiedy odstawiamy steroidy wziewne następuje zwykle w krótkim czasie (tygodnie, miesiące) pogorszenie kontroli astmy, wzrasta nadreaktywność oskrzeli i następnie powrót do obrazu podobnego jak przed rozpoczęciem leczenia. Steroidy mają więc działanie supresyjne na mechanizmy leżące u podstaw choroby i powodują remisję stanu chorobowego nie lecząc jednak choroby. Wiele badań wskazuje, że poprawa stanu klinicznego i czynności płuc była lepsze jeżeli rozpoczynano wcześniej podawanie sterydów. Ponadto dawka kumulacyjna steroidów była istotnie niższa w porównaniu z grupą która rozpoczęła leczenie później. Istnieje coraz szersze przekonania, że wczesne użycie niskich dawek steroidów czyli tzw. "wczesna interwencja" może zapobiegać rozwojowi nieodwracalnych zmian strukturalnych, a tym samym poprawiać rokowanie co do przebiegu choroby i jej następstw [12].

Wieloletnia praktyka kliniczna potwierdziła skuteczność steroidów wziewnych w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci. Jednakże zarówno wieloletnie obserwacje jak i przeprowadzone badania kliniczne nie postawiły ostatecznie "kropki nad i" w sprawie określenia bezpieczeństwa tej terapii. Efekt ogólnoustrojowy jest zależny od ilości sterydy która znajduje się w krążeniu systemowym. Lek podawany z inhalatora deponowany jest w jamie ustno - gardłowej i drogach oddechowych. Część leku połknięta z jamy ustnej jest dostępna systemowo w zakresie od 1-50%, w zależności od użytego steroidu. Systemowa dostępność leku z dróg oddechowych jest prawdopodobnie wysoka, ok. 80-90%. Całkowita ilość w krążeniu zależy więc od tych 2 składowych. Klinicznie efektywny lek z wysoką depozycją płucną będzie także miał wysoki efekt systemowy. W odwrotności przyczyniania się depozycji w jamie ustnej do całkowitych efektów jest wyższe w przypadku inhalatora dającego niską depozycję płucną. W ostatnich latach powstało wiele inhalatorów wykazujących różny zakres możliwości depozycji leku w płucach. Dlatego ważny jest "wskaźnik terapeutyczny" - efekty kliniczne / efekty systemowe. "Wskaźnik terapeutyczny" powinien być określany dla każdej kombinacji "inhalator - lek". Wskaźnik terapeutyczny dla budesonidu będzie różny w zależności od stosowanego inhalatora (aerazol ciśnieniowy ze spejserem, Turbuhaler), propionianu flutykazonu ma wskaźnik podobny dla wszystkich inhalatorów ponieważ ma niską biodostępność z przewodu pokarmowego. Jednakże o jego efektywności i efektach ubocznych decyduje depozycja płucna [1,8,12].

Początkowo steroidy wziewne znalazły miejsce w leczeniu dzieci z bardzo ciężkimi objawami choroby jako alternatywa dla leczenia doustnego. Jednakże

w wyniku wieloletnich doświadczeń klinicznych popartych wynikami badań naukowych wprowadzono je również początkowo w astmie o umiarkowanym stopniu ciężkości a następnie w astmie przewlekłej o łagodnym przebiegu. Steroidy wziewne stały się więc lekami "pierwszej linii" w leczeniu astmy oskrzelowej, aczkolwiek takie postępowanie w przypadku astmy o łagodnym przebiegu nie jest jeszcze przez wszystkich akceptowane.

Leczenie miejscowo działającymi lekami steroidowymi winno być wprowadzone w przypadku wystąpienia konieczności użycia leków bronchodilatacyjnych co najmniej 3 razy w tygodniu. Jak wspomniano wyżej leczenie wziewnymi steroidami w astmie oskrzelowej o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu nie budzi kontrowersji, strategia leczenia przeciwzapalnego w astmie przewlekłej o łagodnym przebiegu jest dyskusyjna. W nacieku zapalnym błony śluzowej oskrzeli tej postaci astmy dominującymi komórkami odpowiedzialnymi za występowanie objawów chorobowych są komórki tuczne. Postępowanie lekarskie może mieć tutaj dwojaki charakter: wprowadzić leki stabilizujące błonę komórkową mastocytów i tą drogą nie dopuścić do uwalniania mediatorów w reakcji alergicznej lub zmniejszyć pulę tych komórek a przez to również nasilenie objawów chorobowych. W pierwszym przypadku będą to leki stabilizujące błonę komórkową mastocyta - kromoglikan dwusodowy lub nedokromil, w drugim przypadku steroidy wziewne. Wydaje się jednak, że w praktyce pediatrycznej stosowanie kromonów obok steroidów wziewnych jest nadal uzasadnione, co potwierdzają badania wykazujące efekty zastępowania steroidów przez kromoglikan dwusodowy w długoterminowej kontroli astmy [9,12]. Czynnikiem, który powoduje obawy klinicystów jest ocena objawów niepożądanych długoterminowego stosowania steroidów wziewnych.

Jakie jest więc nasze współczesne postępowanie ?

Przewlekłe leczenie przeciwzapalne astmy oskrzelowej jest leczeniem stopniowanym, co oznacza, że rozpoznanie stopnia ciężkości decyduje o nasileniu leczenia [12]. Wraz ze zmianą obrazu klinicznego zmienia się również rodzaj i dawkowanie poszczególnych leków. Kromoglikan dwusodowy a przede wszystkim nedokromil sodu stosowane są

w astmie przewlekłej o łagodnym przebiegu, sam nedokromil może być stosowany w niektórych przypadkach astmy umiarkowanej.

W przypadkach gdy stosowane leczenie przeciwzapalne jest niewystarczające należy przystąpić do bardziej agresywnego postępowania i przestrzegając reguły stopniowanego leczenia farmakologicznego wprowadzić do leczenia miejscowo działające steroidy w dawce 100-400 µg budezonidu na dobę w 2 dawkach, albo 50-220 µg dobę w przypadku propionianu flutykazonu. Podobnie postępujemy w astmie o umiarkowanym stopniu ciężkości gdzie rozpoczynamy od 400-800 µg dobę w 2 dawkach. Dawka powyżej 800 µg budezonidu zarezerwowana jest dla astmy o ciężkim przebiegu. Niezależnie od stopnia ciężkości leczenie steroidami rozpoczynamy od dawki wyższej stopniowo redukując dawkę do tzw. dawki efektywnej klinicznie. Schemat stosowania leków przeciwzapalnych w poszczególnych stopniach ciężkości choroby przedstawia ryc. 1 i 2.

STOPIEŃ 1 Astma lekka SPORADYCZNA	STOPIEŃ 2 Astma przewlekła LEKKA	STOPIEŃ 3 Astma przewlekła UMIARKOWANA	STOPIEŃ 4 Astma przewlekła CIĘŻKA
<ul style="list-style-type: none"> Lek rozszerzający oskrzela w razie potrzeby, w celu opanowania objawów, rzadziej niż 2 razy w tygodniu krótko działający β₂-mimetyk wziewny w nebulizacji lub z użyciem maski twarzowej i przystawki β₂-mimetyk wziewny w celu opanowania objawów 	<ul style="list-style-type: none"> kromoglikan, najlepiej w nebulizacji ewentualnie z inhalatorka z dozownikiem (pMDI) lub nedokromil sodu 2-4 razy dziennie po 1-2 wdechy lub kortykosteroid wziewny w małej dawce z użyciem przystawki i maski twarzowej 	<ul style="list-style-type: none"> kortykosteroid wziewny w średniej dawce z użyciem przystawki i maski twarzowej lub kortykosteroid wziewny w średniej dawce i nedokromil sodu lub kortykosteroid wziewny w średniej dawce i długodziałający lek rozszerzający oskrzela (teofilina) 	<ul style="list-style-type: none"> kortykosteroid wziewny w dużej dawce z użyciem przystawki i maski twarzowej lub długodziałający β₂-mimetyk wziewny lub preparat teofiliny o powolnym uwalnianiu lub w razie potrzeby dodatkowo kortykosteroid doustny 1-2 mg/kg/d i stopniowe zmniejszanie dawki
Doraźnie: krótko działający β ₂ -mimetyk wziewny nie częściej niż 3-4x na dobę.			

Unikanie alergenów i czynników drażniących - karencja alergenowa

Ryc. 1. Zasady stopniowanego leczenia astmy oskrzelowej u dzieci do 5 r.ż.

WARIANT KASZLOWY ASTMY	STOPIEŃ 1 Astma lekka PRZERYWANA	STOPIEŃ 2 Astma przewlekła LEKKA	STOPIEŃ 3 Astma przewlekła UMIARKOWANA	STOPIEŃ 4 Astma przewlekła CIĘŻKA
<ul style="list-style-type: none"> Nedokromil sodu 4x4mg / 3x4mg / 2x4mg lub Kromoglikan dwusodowy w aerozolu 4x5 mg /ilub kortykosteroid wziewny 2x100-200µg/d 	<ul style="list-style-type: none"> inhalacje krótko działającego beta2-agonisty w razie duszności, ale nie częściej niż 2 razy w tyg. zwiększenie zapotrzebowania na stosowanie krótko działających β₂-mimetyków jest sygnałem wskazującym na potrzebę dołączenia leków przeciwzapalnych 	<p><u>Leki przeciwzapalne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> albo wziewny glikokortykosteroid w małej dawce (100-400µg) albo kromoglikan dwusodowy lub nedokromil sodu 	<ul style="list-style-type: none"> glikokortykosteroid wziewny w dawce niskiej (100-400µg) wraz z długo działającym β₂-mimetykiem, np. Salmeterol 2x25-50µg w astmie nocnej rozważyć dodatkowe stosowanie teofiliny w dawce, przy której stężenie leku w surowicy nie przekracza 5-15µg/l, w razie nie ustąpienia objawów zwiększyć dawkę kortykosteroidów wziewnych (500-800µg), dodać salmeterol i teofilinę. 	<ul style="list-style-type: none"> glikokortykosteroidy wziewne w dużych dawkach 800-1000µg lub powyżej długo działające bronchodilatory (Salmeterol, Formoterol) teofilina w małych dawkach glikokortykosteroidy doustnie wstawkowo lub w dawce właściwej w terapii przewlekłej
Doraźnie: krótko działający β ₂ -mimetyk wziewny nie częściej niż 3-4x na dobę.				

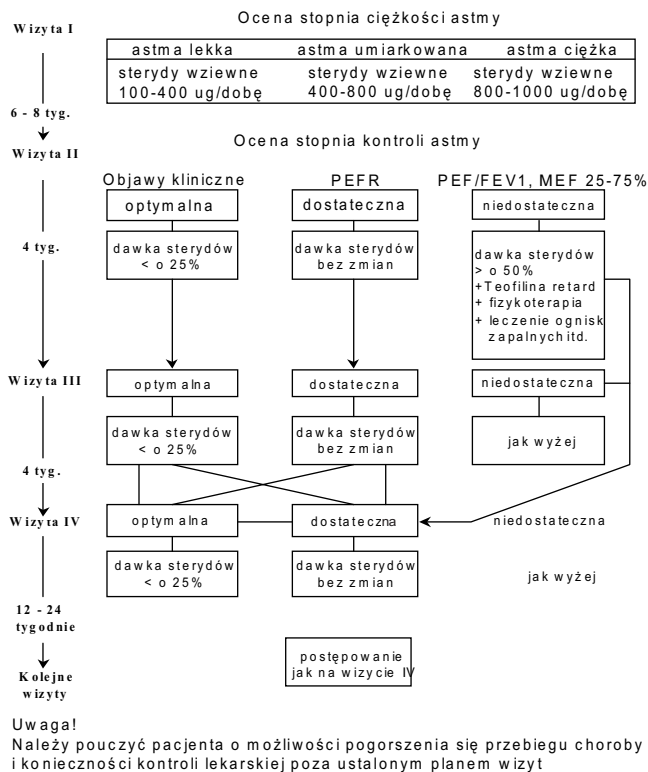
Unikanie alergenów i czynników drażniących - karencja alergenowa

Ryc. 2. Zasady stopniowanego leczenia astmy oskrzelowej u dzieci powyżej 5 r.ż.

Algorytm racjonalnego stosowania steroidów przedstawiono na ryc. 3. Inną alternatywną metodą jest łączenie kromonów z miejscowo działającymi lekami steroidowymi. Ten sposób postępowania może pozwalać na zredukowanie dawki steroidów wziewnych.

W okresie ostatnich lat ocena koszty - efekty kliniczne staje się istotnym czynnikiem decydującym o wyborze terapii. Takie oceny możemy przeprowadzić w długoterminowych badaniach. Ich wyniki wskazują że steroidy mają najlepszy wskaźnik koszty - efekty. Koszty bezpośrednie i pośrednie, dodatkowe interwencje, hospitalizację wskazują na terapię steroidami wziewnymi.

Steroidy wziewne wydają się być najbardziej racjonalną formą leczenia astmy oskrzelowej. Obserwuje się tendencje do ich wczesnego stosowania od chwili rozpoznania choroby. Stosowanie niskich dawek jest efektywne i ogranicza możliwość występowania objawów niepożądanych terapii.



Ryc. 3. Zasady stosowania steroidów wziewnych w astmie oskrzelowej

Piśmiennictwo

1. Bisgaard H.: Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Ped. Pulmonol.* 1997; suppl. 15, 27-33.
2. Delavia J.L., Rusznak C., Abdelaziz M.M., Davies R.J.: Nedocromil sodium and airway inflammation in vivo and in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 51-7.
3. Fiocchi A., Riva E., Santini I., Bernardo L., Sala M., Mimi P.: Effect of nedocromil sodium on bronchial hyperreactivity in children with nonatopic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 503-6.
4. Hoshino M., Nakamura Y.: The effect of inhaled sodium cromoglycate on cellular infiltration into the bronchial mucosa and the expression of adhesion molecules in asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 858-865.
5. Laitinen L.A., Laitinen A.: Remodelling of asthmatic airways by glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 153-8.
6. Lipworth B.: Clinical pharmacology of corticosteroids in bronchial asthma. *Pharmacol. Ther.* 1993; 58: 173-209.
7. Loh R.K., Jabara H.H., Geha R.S.: Mechanisms of inhibition of IgE synthesis by nedocromil sodium: nedocromil sodium inhibits deletional switch recombination in human B-cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 18: 375-382.
8. Pedersen S., Hansen O.R.: Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose - response study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 29-33.
9. Petersen W., Karup - Pedersen F., Friis B., Howitz P., Nielsen F., Stromquist L.H.: Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild - to moderate childhood asthma. *Allergy* 1996; 51: 870-875.
10. Shute J.K.: Interleukin - 8 is a potent chemoattractant. *Clin. Exp. Allergy* 1994; 24: 203-6.
11. Schoonbrood D.F.M., Out T.A., Hart A.A.M., Habets F.J.M., Roos C.M., Jansen H.N.: Nedocromil sodium in obstructive airways disease. Effect on symptoms and plasma protein leakage in sputum. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1500-1506.
12. Warner J.O., Naspitz C.K., Cropp G.J.A.: Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25: 1-17.

Anti-inflammatory treatment in asthma in children

ZBIGNIEW DONIEC, RYSZARD KURZAWA, ZENON BUKOWCZAN, AHMED IBRAHIM ELBOUSEFY

Summary

The authors review anti-inflammatory drugs which are currently used in the treatment of bronchial asthma. They focused on the efficacy of inhaled steroids.

They discussed step-wise approach to the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma depending on the severity of the diseases