

Inhalační kortikosteroidy u dětí

MUDr. Jiří Novák

Ambulance pro alergologii a klinickou imunologii, ÚVN Praha

Blahodárné působení inhalačních kortikosteroidů (IKS) na dítě s astmatem je podmíněno správnými indikacemi a přiměřeným dávkováním. Na základě dosavadních poznatků lze IKS seřadit podle terapeutického indexu – od IKS s indexem nejpriznivějším po nejméně příznivý: ciklesonid, budesonid, beklometason dipropionát, flutikason propionát. Terapeutický index však bývá v ČR málo respektován. Navíc indikace IKS u dětí v ČR často nebývají dostatečně podložené a dávkování bývá přemrštěné. Celková spotřeba IKS proto může dosahovat přibližně devítinásobku spotřeby odpovídající uznávanému mezinárodnímu konsenzu GINA.

Klíčová slova: inhalační kortikosteroidy, průduškové astma, nežádoucí účinky, léčebné účinky, děti.

Inhaled corticosteroids in childhood

The beneficial effect of inhaled corticosteroids (ICS) on asthmatic child is conditioned by correct indications and an adequate dosage. Based on the current state of knowledge, the individual ICS can be ranged according to the generally expressed therapeutic index from the most to the least favourable in the following order: ciclesonide, budesonide, beclometasone dipropionate, fluticasone propionate. In the Czech Republic, however, there is not complying with this order often. With children in the Czech Republic, ICS indications are often little substantiated while the dosage is excessive. As a result the overall ICS consumption, here may reach up to approximately nine times the consumption corresponding to the internationally established GINA consensus.

Key words: inhaled corticosteroids, asthma bronchiale, therapeutic effects, side effects, children.

Pediatr. praxi 2011; 12(4): 281–285

Seznam zkratk

IKS – inhalační glukokortikosteroid(y)	FP – fluticason propionát
BDP – beclometason dipropionát	MF – mometason furoatum
BUD – budesonid	LABA – β adrenomimetika s dlouhodobou účinností
CIC – ciklesonid	GINA – Globální iniciativa pro astma

ZÁKLADNÍ INFORMACE

Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou nejčastějším lékem volby u nekontrolovaného astmatu ve všech věkových skupinách. U správně léčených dětí zajišťují dosažení a udržení blahodárné kontroly projevů této dříve svízelné nemoci, kterou však neléčí ani nezabraňují progresi morfologických či trvalých funkčních změn. V důsledku těchto poznatků se pravidelná protizánětlivá medikace IKS dnes již nenazývá preventivní, ale kontrolní (GINA). Průduškové astma začíná nejčastěji v dětství a jako chronické onemocnění často vyžaduje dlouhodobou aplikaci farmak. Proto je velmi významná nejen jejich účinnost, ale i bezpečnost.

ČTYŘI SKUPINY ÚČINKŮ INHALAČNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

LOKÁLNÍ LÉČEBNÉ ÚČINKY IKS:

- IKS oslabují hlavní články řetězce rozvoje astmatu – zánět a hyperreaktivitu průdušek.
- Navozují redukci symptomů a úlevové medikace.
- Vedou ke snížení počtu exacerbací, urgentních kontrol, hospitalizací i mortality.
- Zlepšují funkce plic, vyšetřené před medikamentózní bronchodilatací, i kvalitu života.
- Neovlivňují přirozený vývoj astmatu ani nezabraňují jeho případné progresi.
- Neléčí již vzniklou přestavbu stěny bronchu ani nezamezují jejímu vývoji.

LOKÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IKS:

- Časté: orofaryngeální kandidóza, dráždění hrdla, jazyka, hltanu, jícnu, kašel.
- Vzácněji reakce časně i opožděné přecitlivělosti v oblasti obličeje, rtů, očí, hltanu.
- Zarudnutí, vyrážka, kopřivka, ekzém, otoky, angioedém, bronchospasmus.

SYSTÉMOVÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IKS:

- Jeví v různé míře všechny IKS, jsou závislé na dávce. U ciklesonidu zjištěny minimálně.
- Jejich spektrum je podobné jako u orálních kortikosteroidů, ale projevy jsou slabší a řidší.
- Vzácně mohou být i velmi závažného charakteru, např. akutní adrenální krize.

SYSTÉMOVÉ LÉČEBNÉ ÚČINKY IKS:

- Vznikají působením IKS na kostní dřeň cestou regulace zrání leukocytárních progenitorů.
- Nastávají také působením IKS na tkáň bronchů po přísunu IKS krevní cestou do plic.
- Jsou zřejmě významnou složkou účinků IKS.

FARMAKOLOGIE INHALAČNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

- IKS se vzájemně odlišují v absorpci, distribuci do tkání, metabolizaci a eliminaci.
- Rozdíly mezi IKS jsou také v jejich působení na glukokortikoidní receptory.
- Míra biologické dostupnosti jednotlivých IKS se podstatně liší.

Existují významné rozdíly v žádoucí i nežádoucí účinnosti jednotlivých IKS. Data o farmakokinetice léku u dospělých nelze spekulativně extrapolovat na děti.

DÁVKA A ÚČINEK IKS

- *Křivky dávka – účinek* zobrazují léčebné i nežádoucí účinky v pásmu celého dávkování.
- V oblasti nízkého dávkování rostou účinky léčebné při minimálních nežádoucích.
- V oblasti vysokého dávkování již významně nerostou účinky léčebné, ale nežádoucí.
- *Maximum léčebného účinku* mají všechny IKS stejné, ale dosahují se různými dávkami.
- *Terapeutický index* vyjadřuje pomyslný poměr léčebných a nežádoucích účinků.

U současných IKS je terapeutický index při léčbě lege artis vysoce příznivý. Léčba lege artis zahrnuje především indikace a dávkování IKS podle platných konsenzů.

ABSORPCE IKS DO KRVE

- *Systémová dostupnost* léku je jeho množství, které se dostane do velkého krevního oběhu.
- IKS ve velkém oběhu sestává z frakce absorbované z plic a z frakce vstřebané ze střeva.
- IKS absorbovaný do portální žíly bývá inaktivován v rámci tzv. prvního průchodu játry.

Z portální cirkulace uniká jen malá porce IKS nezměněna do velkého krevního oběhu. Převážná část systémově dostupné dávky IKS pochází ze vstřebané plicní frakce.

VÝVOJ A VLASTNOSTI INHALAČNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

Šedesátiletý vývoj lokálních kortikosteroidů sleduje stupňování lokální protizánětlivé účinnosti v plicích při minimalizaci systémové dostupnosti a při dostatečné eliminaci. K ideálnímu řešení tohoto cíle se však blíží pouze ciklesonid.

Léčebně nezbytná lokální plicní depozice IKS je současně hlavní cestou léku do krve a tkání. Eliminační děje často nedosahují takové úrovně, aby zabránily systémové aktivitě IKS.

BEKLOMETASON DIPROPIONÁT (BDP) (u nás jako Becloforte, Beclomet, Becodisks, Ecobec)

- Jde o první IKS, který dosáhl dnes požadovaných vlastností (1972).
- V *respirační sliznici* se metabolizuje na beklometason monopropionát (BMP).
- BMP se může plicemi až ve sto procentech vstřebat do systémového krevního řečiště.
- BMP jeví vysokou lipofilii, receptorovou afinitu a tím i léčebnou účinnost.

Terapeutický index BDP je relativně příznivý. Je mírně horší než u budesonidu, jednoznačně horší než u ciklesonidu, ale výrazně lepší než u flutikasonu.

BUDESONID (BUD) (u nás zastoupen přípravky Budiair, Giona, Miflonid a Pulmicort – obsažen též v Symbicort)

- Esterifikace budesonidu v *plících* vede k prodlouženému léčebnému působení.
- Po enterální resorpci unikne první pasáží játry jen 10 % spolykané dávky.
- Krátký eliminační poločas (2–3 hodiny) vylučuje nebezpečí kumulace v organizmu.
- Výhodné vlastnosti BUD ještě více zlepšuje progresivní inhalační systém u Budiairu.

BUD má po ciklesonidu druhý nejpříznivější terapeutický index z IKS. Již dříve byl konsenzem GINA doporučen jako lék první volby pro dětské astma.

CIKLESONID (CIC) (preparát Alvesco, liší se od ostatních IKS svými unikátními vlastnostmi)

- Molekula ciklesonidu je neúčinná, k získání aktivity musí projít metabolizací v plicích.
- Minimální systémová účinnost vyplývá především z vysoké vazebnosti na bílkoviny krve.
- Terapeutická účinnost je poněkud nižší než u ostatních IKS, ale většinou vyhovující.
- V ČR chybí povolení aplikace ciklesonidu dětem mladším dvanácti let.

V léčebných dávkách jeví ciklesonid systémové účinky výjimečně, ve studiích nejsou známy. U lehkého astmatu vše nasvědčuje pro nejlepší terapeutický index ciklesonidu ze všech IKS.

FLUTIKASON PROPIONÁT (FP) (u nás jako Flixotide a v kombinovaném preparátu Seretide)

- Velká lipofilie způsobuje velký distribuční prostor a prodlouženou eliminaci.
- Proklamované nízké plazmatické hladiny FP po krátkodobé aplikaci jsou mylnou argumentací o jeho bezpečnosti.
- Možnost kumulace v organismu souvisí s vyšším rizikem systémových účinků.
- Zkušenosti z posledních deseti let zvrátily počáteční optimistické hodnocení FP.
- Historie FP vybízí k opatrnosti s rychlými závěry o nežádoucích účincích IKS.

O větším riziku léčby flutikasonem rozhoduje jeho zvýšená koncentrace ve tkáních. Při ustáleném stavu se oproti krátkodobé aplikaci adrenální suprese po FP zdvojnásobuje. Riziko nežádoucích systémových účinků FP narůstá u dětí s lehkým astmatem. Uvedená fakta a dokumentované nežádoucí účinky limitují indikace FP i dávkování.

MOMETASON FUROÁT (MF) (k inhalacím jako Asmanex)

- Vlastnosti MF souvisí, tak jako u flutikasonu, s vysokou lipofilií a receptorovou afinitou.
- Z uvedených důvodů může vést léčba MF ke stejným komplikacím jako u FP.
- Není povolen pacientům mladším 12 let.

SROVNÁVÁNÍ ŽÁDOUCÍ I NEŽÁDOUCÍ ÚČINNOSTI JEDNOTLIVÝCH IKS

BEKLOMETASON VERSUS FLUTIKASON PROPIONÁT

Komerčně nezávislé zahraniční studie porovnávají závislost účinků FP a BDP na rostoucí dávce. Podporují myšlenku o dostatečnosti nízkého dávkování IKS pro většinu pacientů, zatímco navyšování dávek směřuje k jejich nežádoucím účinkům.

- FP v dávce 88 µg a BDP 168 µg denně dosahují téměř maximálního léčebného účinku.
- FP v dávce 88 µg a BDP 168 µg denně mají v průměru jen malý systémový účinek.
- Zvyšování dávky se terapeutický účinek u žádného z preparátů již významně nezmění.
- Dávkování BDP 672 µg denně má na funkci nadledvinek jen menší vliv.
- Dávkování FP 352 µg denně vedlo k 50% útlumu sekrece kortizolemie.

Je potvrzena velká individuální variabilita léčebných i nežádoucích účinků FP a BDP. FP převyšuje v nežádoucí účinnosti BDP již od nízkého dávkování.

FLUTIKASON, BUDESONID, BEKLOMETASON, PREDNISON

Podle stěžejní, nezávislé a v impaktovaných časopisech často citované metaanalýzy Lipworthe je suprese nadledvin při inhalování flutikasonu podstatně větší než u ostatních IKS (graf 1).

- 750 µg flutikasonu denně způsobuje stejnou supresi nadledvin jako 7,5 mg prednisonu.
- FP jeví v léčebných dávkách 4,3x větší supresi sekrece kortizolu než budesonid.
- Suprese sekrece kortizolu byla u FP přibližně 3,4x větší než u BDP.
- Tuto metaanalýzu potvrzují další nezávislé studie zahraničních farmakologů.

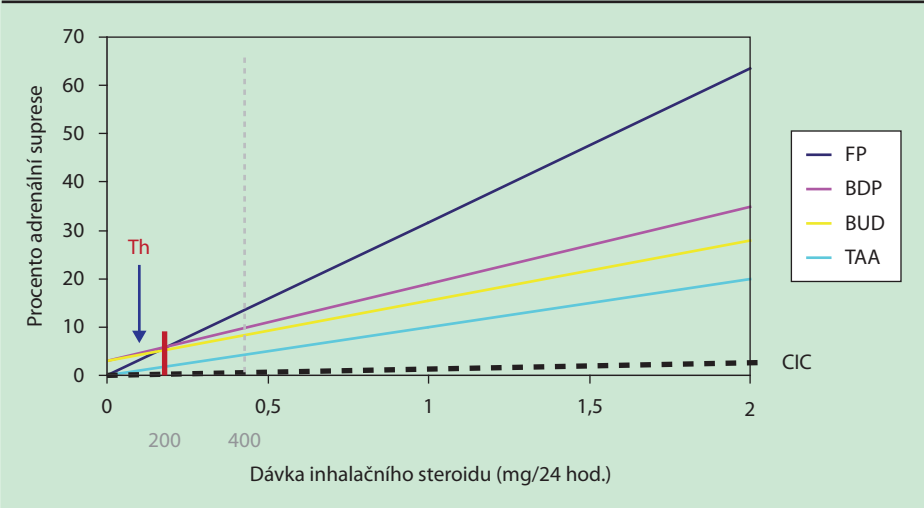
BUD a BDP se v žádoucí i nežádoucí účinnosti výrazněji neliší. FP má jednoznačně nejvyšší výskyt nežádoucích systémových účinků.

VLIV INHALAČNÍCH SYSTÉMŮ NA VLASTNOSTI IKS

Zastaralý inhalační systém jako Discus emituje nevýhodně velké částice prášku s lékem. Účinnější jsou inhalační systémy např. typu Modulite či spreje s velkoobjemovým nástavcem:

- Zlepšují nasměrování léku do plic.
- Umožňují často snadnější aplikaci, lepší využití léku, nižší dávkování a přísun léku až do malých dýchacích cest.
- Neznamenají u dnešních přípravků s nízkou enterální dostupností zvýšení bezpečnosti.
- Zvyšují plicní dostupnost stejně jako dostupnost systémovou.

Graf 1. Druh a dávka inhalačního steroidu a velikost adrenální suprese. Lipworth BJ. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 941 (se svolením)



FP – Flutikason; BDP – Beklometason; BUD – Budesonid; TAA – Triamcinolon; CIC – Ciklesonid (doplněn dodečně, aproximativně)

NEŽÁDOUCÍ SYSTÉMOVÉ ÚČINKY IKS

- IKS jsou převratem ve vývoji kortikosteroidní léčby především z bezpečnostního aspektu.
- Systémové účinky (SÚ) IKS jeví vysoký stupeň individuální variability.
- SÚ byly spolehlivě prokázány u BDP a BUD od dávek 200 µg denně, u FP 88–176 µg.
- Závisí zejména na dávce IKS, stupni astmatu, genotypu, věku, inhalačním systému apod.
- Méně poškozenými plicemi u lehkého astmatu se vstřebává do krve více léku.

Obzvláště nepříznivá konstelace z hlediska systémových účinků vzniká při aplikaci FP ve spreji přes inhalační nástavec v dávkování větším než 200 µg denně dítěti s lehkou formou astmatu. Riziko dále narůstá se stoupající dávkou.

IKS A NADLEDVINKY

O laboratorní i klinické adrenální supresi nadledvinek v průběhu léčby IKS vypovídají desítky studií. Ve studii White nastala adrenální hypofunkce u 35 % dospělých astmatiků, užívajících FP v průměrné dávce 745 µg denně. Tento výskyt se zásadně neliší od 54 % pacientů s hypofunkcí v kontrolní skupině s 26 mg prednisonu denně. Ovlivnění nadledvin bylo také opakovaně prokázáno v sestavách s nízkým dávkováním 200 µg denně u všech IKS s výjimkou ciklesonidu.

a) Lehké snížení syntézy kortizolu s nejasným významem je jedním z důsledků léčby IKS.

b) V důsledku inhalací kortikosteroidů byl opakovaně popsán i Cushingův syndrom.

c) Život ohrožující snížení adrenokortikální rezervy se projevuje při následujících stavech:

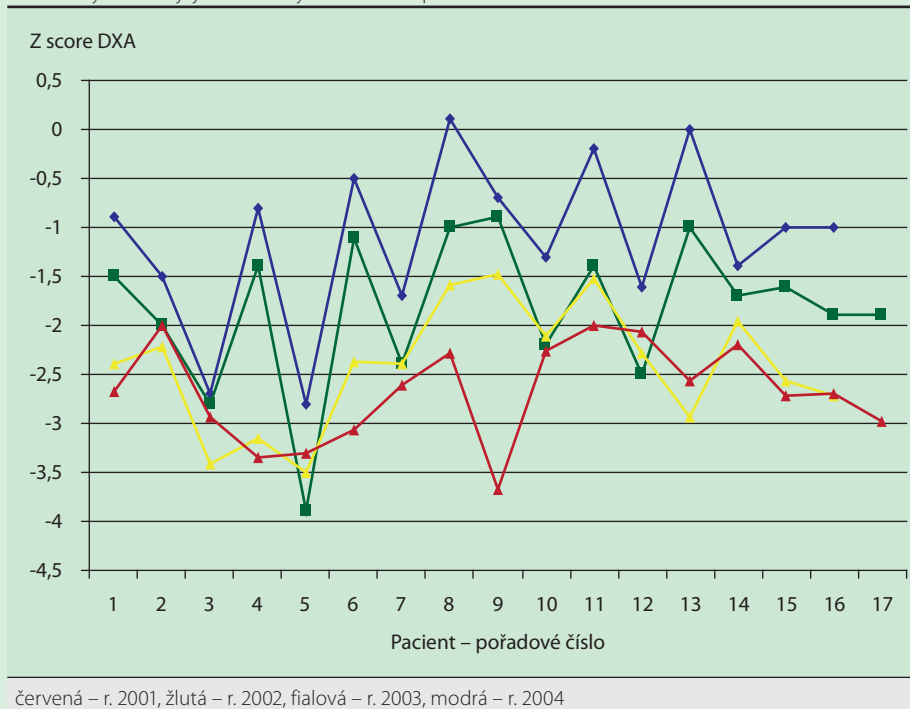
- Náhlé vysazení IKS.
- Úraz či operace.
- Infekce nebo akutní stav interní povahy.
- Akutní adrenální krize nastává pro neschopnost nadledvin zvýšit produkci kortizolu.
- Todd publikoval těžkou akutní adrenální krizi u 33 astmatiků v důsledku léčby IKS (5 dospělých, 28 dětí). 23 dětí mělo kritickou akutní hypoglykémii, 13 poruchu vědomí a 9 kóma s křečemi.
- Z 33 pacientů Toddovy sestavy 30 užívalo flutikason (FP), 1 FP + BUD a 2 BDP.
- Všechny 28 dětí z práce Toddovy bylo léčeno FP, 78 % z nich mělo dávkování FP 500–1 000 µg/den.
- Také četné další studie varují před možnou hypofunkcí kůry nadledvin u astmatiků.
- I v jiných materiálech jako příčina hypoadrenalizmu převažuje FP, vzácněji BDP a BUD.

IKS A OSTEOPORÓZA

IKS mohou zapříčinit poruchu metabolismu kostí, osteoporózu a zvýšenou tendenci k frakturám. Problémem zůstává nesrovnatelnost studií a jejich různá metodika. Zprůměrované výsledky studií nevypovídají o vysoce rizikových jednotlivcích. Individuální variabilita u steroidní osteoporózy je takového stupně, že podle současné koncepce bezpečnou dávkou KS nelze pro kost stanovit.

- Některé práce ovlivnění kostní denzity IKS ve zprůměrovaných sestavách neprokázaly.
- Ve stejné studii CAMP byl po 4–6leté léčbě BUD 2 × 200 µg zjištěn signifikantní pokles kostní mineralizace u prepubertálních chlapců, ale u dívek ne.
- Richy svou systematickou review zjistil alteraci kostního metabolismu dávkami IKS do 200 µg/den, pokles kostní denzity po dávkách od 686 µg BDP a 703 µg BUD denně.

Graf 2. Sedmnáct astmatiků se steroidní osteoporózou a vývoj kostní denzity dle měření DXA v průběhu tří let. Úprava kostní poruchy vychází z úpravy a minimalizace léčby inhalačními kortikosteroidy nebo z jejich náhrady nesteroidní protizánětlivou medikací



V české populaci byl vyšetřením 566 dětí prokázán vysoký výskyt osteoporózy a porucha parametrů kvantitativní ultrasonometrie u 18 % astmatiků. Porucha indukovaná převážně FP od 200 µg/den podávaného po dobu 1–2 let. Zlepšení redukci IKS nebo jejich nesteroidní náhradou (graf 2).

