

# Léčba astmatu inhalačními kortikosteroidy – 2011

MUDr. Jiří Novák

Alergologie a imunologie při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Pro léčbu astmatu jsou v ČR směrodatné materiály Globální iniciativy pro astma. Lékem volby u většiny pacientů s nekontrolovaným astmatem jsou inhalační kortikosteroidy. S výjimkou ciklesonidu však nelze oddělit jejich léčebné účinky od nežádoucích. Léčba se vede nejnižšími účinnými dávkami.

**Klíčová slova:** inhalační kortikosteroidy, astma, léčba.

## Treatment of asthma with inhaled corticosteroids

The treatment of asthma in the CR is based on the materials of the GINA. For most uncontrolled asthma patients, inhaled glucocorticoid is recommended as the initial treatment. Except for ciclesonide, however, their local therapeutic effects cannot be separated from their systemic side effects. **Klíčová slova:** Inhalační kortikosteroidy, astma, ciklesonid, budesonid, flutikason.

**Key words:** inhaled corticosteroids, asthma, treatment.

Med. praxi 2011; 8(3): 112–118

Pro léčbu astmatu jsou v ČR směrodatné aktuální materiály Global Initiative for Astma (GINA) (1), celosvětové instituce zaštitěné WHO, s jejímiž závěry se ztotožňují i naše odborné společnosti a Česká iniciativa pro astma (ČIPA). Mezi léčbou astmatu dospělých a dětí jsou podstatné rozdíly. Péče o lehké astma dospělých byla povolena i praktickým lékařům, děti by však měly být léčeny specialistou pro dětský věk. Aktuální materiál pro léčbu dětí vydala také GINA (2). Definice astmatu je v tabulce 1.

## Vyšetření u astmatu

Kontrolní léčba astmatu by neměla být zahájena dříve, než je provedeno vyšetření.

**Anamnesticky** svědčí pro klinickou diagnózu astmatu intermitentní stavy dušnosti, hvízdavého dýchání, kašle a pocitu tíhy na hrudníku.

**Objektivní nálezy** diagnózu potvrdí a upřesní. Pro astma příznačné pískoty a vrzoty na hrudníku nemusí být v klidovém stadiu patrné. Jindy pacient může zaplatit i životem skutečnost, že absence vedlejších poslechových fenoménů nastává někdy i při těžké bronchiální obstrukci.

**Vyšetření funkce plic** je nezbytné před zahájením pravidelné léčby. Takto je třeba zjistit zejména stupeň obstrukce dýchacích cest (DC) a její reverzibilitu. Často jsou indikována bronchomotorická vyšetření.

**FeNO – oxid dusnatý ve vydechaném vzduchu** je vyšetření postradatelné. Má vztah k zánětlivým procesům v DC a původně se zamýšlelo k regulaci léčby inhalačními kortikosteroidy (IKS). GINA má k tomuto využití negativní postoj, FeNO neřadí mezi markery kontroly ast-

matu (1). Zohledňování hodnot FeNO v dávkování IKS nevede ke zlepšení kontroly astmatu, ani k redukci léků (1, 3, 4).

**Alergologické vyšetření** je rozhodující pro stanovení vyvolávajících alergických příčin astmatu a ke stanovení velmi významných nefarmakologických opatření, zaměřených zejména na redukci alergenů.

**Otorhinolaryngologické vyšetření** by mělo být alespoň 1x provedeno u každého astmatika.

## Klasifikace a léčba astmatu

**Klasifikace kontroly astmatu** je nepostradatelná zejména pro zahájení a vedení jeho léčby (tabulka 2), v tomto směru nahrazuje dřívější **klasifikaci tíže astmatu**. Zahájení pravidelné kontrolní léčby, tedy každodenní protizánětlivé medikace, doporučuje GINA u astmatu, nad kterým kontrola není. Léčba astmatu je rozdělena do 5 stupňů. Pro astma, které je při vstupním vyšetření pod kontrolou, je určen 1. stupeň (tabulka 3). Pro většinu dosud neléčených pacientů s nekontrolovaným astmatem je doporučeno zahájení léčby 2. stupně, tedy nízkým dávkováním IKS. Vyšší dávky vedou jen zřídka k lepší kontrole astmatu, ale zvyšují riziko účinků nežádoucích (1). Na IKS však existuje individuální odezva a např. u těžce nekontrolovaného astmatu je vhodné začít 3. stupněm léčby.

Zhodnocení stavu, z něhož léčba musí vždy vycházet, se má zpočátku opakovat nejméně každé tři měsíce. Není-li astma pod kontrolou a pokud to není způsobeno špatnou compliance léčby nebo technikou inhalací či nedodržováním kontroly životního prostředí, farmakoterapie

se stupňovitě navyšuje. Vysoké dávky IKS ale jen zřídka poskytují léčebný prospěch (1), při vzrůstu rizika nežádoucích účinků (1). U částečně kontrolovaného astmatu má být zváženo, zda dávky navýšit nebo nikoli. Posuzuje se zejména bezpečnost i cena léčby a skutečnost, zda je pacient s dosaženou kontrolou astmatu spokojen (1). Při dobré kontrole je doporučeno v minimálně tříměsíčních intervalech farmakoterapii stupňovitě redukovat (tabulka 3) s cílem stanovení nejnižší účinné dávky. Kontrolní léčba může být ukončena, pokud je astma při nejnižším dávkování léků pod kontrolou a symptomy se nevracejí po dobu 1 roku (1).

## Protizánětlivá terapie inhalačními kortikosteroidy

Inhalační kortikosteroidy (IKS) jsou lékem volby většiny případů nekontrolovaného astmatu pro svůj silný protizánětlivý účinek. Doporučenou alternativou monoterapie jsou dnes již jen antileukotrieny (Accolate, Singulaire), možné je i užití kromanů (Intal, Tilade) a teofylinů (1). Kombinace IKS s LABA (dlouhodobě působícími  $\beta_2$  mimetiky) je v současné době otevřeným problémem a není zřejmé, kam jeho řešení dospěje. V každém případě se však tato léčba u dětí doporučuje jen výjimečně, pouze u 4. a 5. stupně terapie. U správně léčených astmatiků IKS dobře zajišťují hlavní cíl léčby, kterým je dosažení a udržení kontroly projevů této dříve svízelné nemoci. **Astma však neléčí ve smyslu ovlivnění jeho dlouhodobého přirozeného vývoje (1–3). Neléčí ani již vzniklou přestavbu stěny bronchu a také nezamezují vývoji morfolo- gických či trvalých funkčních změn (2, 5).**

Tabulka 1. Definice průduškového astmatu

Průduškové astma je zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Chronický zánět je zde spojen s hyperreaktivitou dýchacích cest, která vede k opakovaným epizodám hvízdavého dýchání, dušnosti, pocítům tíhy na hrudníku a ke kašli. Tyto stavy jsou sruženy s variabilní bronchiální obstrukcí, která je reverzibilní spontánně nebo s léčbou.

Podle jiných názorů snad mohou jejich progresi zpomalit. Reálnou není ani prevence vývoje astmatu pomocí IKS (1). K prevenci není doporučen ani cetirizin (originální přípravek Zyrtec) nebo alergenová imunoterapie (1). Dřívější a v lékařské veřejnosti dosud přetrvávající optimističtější názory na spektrum léčebných možností IKS nebyly opřeny o dostatečné důkazy. Vedou k racionalizaci nesprávných indikací a k přehnanému dávkování. V důsledku uvedených poznatků GINA dnes již nenazývá pravidelnou aplikaci IKS termínem **léčba preventivní**, ale **kontrolní (tzn. kontrola příznaků)**. Pro příležitostnou bronchodilatační medikaci k odstranění akutních projevů astmatu, jako je hvízdání, dušnost či kašel, se ustálil název **terapie úlevová**. Nejen z důvodů psychických jsou málokdy vhodné pojmy jako léčba záchranná, nebo dokonce SOS apod.

Současné stanovení ekvipotentních dávek IKS ukazuje tabulka 4. Na účinnost léku má však také značný vliv inhalační systém. Některé oblíbené inhalační systémy jsou dnes již obsoletní. Jde zejména o systém Diskus u preparátů Seretide či Flixotide, který generuje částice velkých rozměrů s nežádoucím dopadem zejména na osud léku v dýchacích cestách. Optimální velikost částic, klíčovou pro správnou distribuci léku v dýchacích cestách a plicní depozici, jeví např. systém Modulite (Budair, Combair).

Farmakologie  
inhalačních kortikosteroidů

Mezi účinky jednotlivých IKS existují rozdíly v jejich farmakokinetice a farmakodynamice, tím i v biologické dostupnosti, koncentraci ve tkáních a působení na receptory. Data o farmakokinetice léku u dospělých nelze posuzovat jednotlivě nebo je spekulativně extrapolovat na děti, těhotné či seniory. Účinky IKS jsou spjaty s inhalátorem, vlastnosti jejich kombinací jsou unikátní.

Křivky dávka–účinek IKS jsou grafickým zobrazením léčebného a nežádoucího účinku v celém rozsahu dávkování. V oblasti nejnižšího dávkování dochází k nárůstu léčebných účinků při stagnaci minimálních účinků nežádoucích. Naproti tomu v pásmu vyššího dávkování při minimálně narůstajících léčebných účincích ros-

Tabulka 2. Tři úrovně kontroly astmatu

| A. Popis projevů                                                                                                  | Astma kontrolované                          | Částečně kontrolované                     | Nekontrolované            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                   | Splněny všechny znaky z následujících znaků | Splněn kterýkoli znak následujících znaků | Splněno 3 nebo více znaků |
| Denní symptomy                                                                                                    | 2x týdně nebo méně                          | Častěji než 2x týdně                      | Častěji než 2x týdně      |
| Omezení aktivity                                                                                                  | Žádné                                       | Nějaké                                    | Nějaké                    |
| Noční symptomy/buzení                                                                                             | Žádné                                       | Nějaké                                    | Nějaké                    |
| Potřeba úlevové léčby                                                                                             | 2x týdně nebo méně                          | Častěji než 2x týdně                      | Častěji než 2x týdně      |
| Funkce plic (PEF nebo FEV1)                                                                                       | Normální                                    | < 80 % náležitých hodnot                  | < 80 % náležitých hodnot  |
| B. Stanovení budoucího rizika exacerbací, nestability, urychleného zhoršování funkce plic a vedlejší účinky léčby |                                             |                                           |                           |

Tabulka 3a. Stupňovitá farmakoterapie astmatu, založená na kontrole (1)

| Pro děti starší než 5 let, dospívající a dospělě |                                              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Hladina kontroly                                 | Terapie                                      |
| Kontrolované                                     | Udržovat a najít nejnižší stupeň léčby       |
| Částečně kontrolované                            | Zvážit vyšší stupeň léčby k získání kontroly |
| Nekontrolované                                   | Zvyšovat stupeň do získání kontroly          |
| Exacerbace                                       | Léčit jako exacerbaci                        |

Tabulka 3b. Stupňovitá farmakoterapie astmatu, založená na kontrole (1)

| Pro děti starší než 5 let, dospívající a dospělě |                   |                                              |                                      |                                         |
|--------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| Stupně léčby                                     |                   |                                              |                                      |                                         |
| Edukace astmatu, kontrola prostředí              |                   |                                              |                                      |                                         |
| 1. stupeň                                        | 2. stupeň         | 3. stupeň                                    | 4. stupeň                            | 5. stupeň                               |
| Rychle působící β2 agonisti podle potřeby*       |                   | Rychle působící β2 agonisti podle potřeby*   |                                      |                                         |
|                                                  | Zvol jeden        | Zvol jeden                                   | Ke 3. stupni přidej jeden nebo více  | Ke 4. stupni přidej jeden               |
|                                                  | Nízká dávka IKS** | Nízká dávka IKS** + LABA                     | Střední nebo vysoká dávka IKS + LABA | Orální kortikosteroidy (nejnižší dávka) |
| Možnosti kontrolorů***                           | Antileukotrieny   | Střední nebo vysoké dávky IKS                | Antileukotrieny                      | Anti IgE terapie                        |
|                                                  |                   | Nízké dávky IKS + antileukotrieny            | Pomalů uvolňované teofyliny          |                                         |
|                                                  |                   | Nízká dávka IKS + pomalů uvolňovaný teofylin |                                      |                                         |

\*Alternativy úlevové léčby rychle působícími β2 agonisty: inhalačními anticholinergiky, krátkodobě působícími teofyliny nebo krátkodobě působícími orálními β2 agonisty

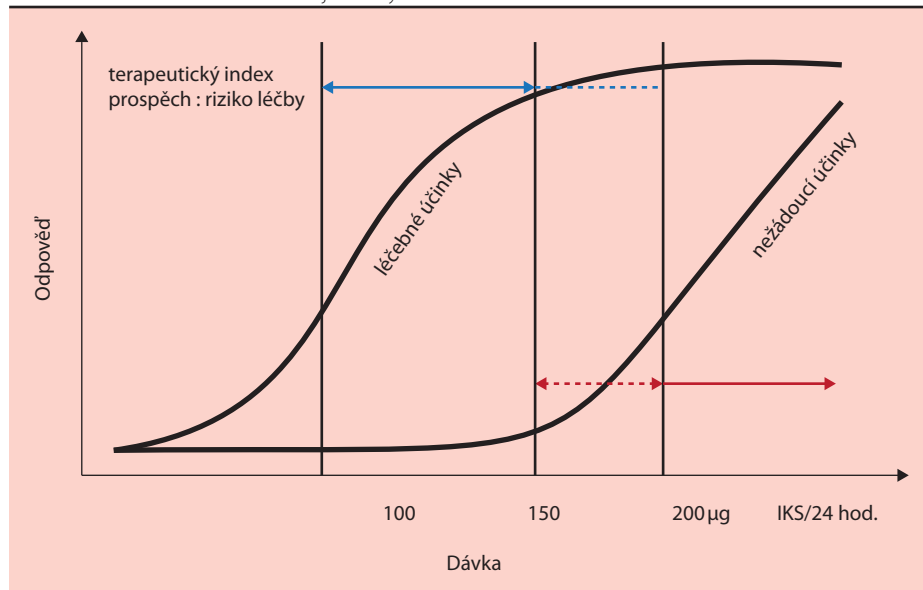
\*\*IKS = Inhalační kortikosteroid

\*\*\*Preferovaná možnost léčby je vyznačena tučně

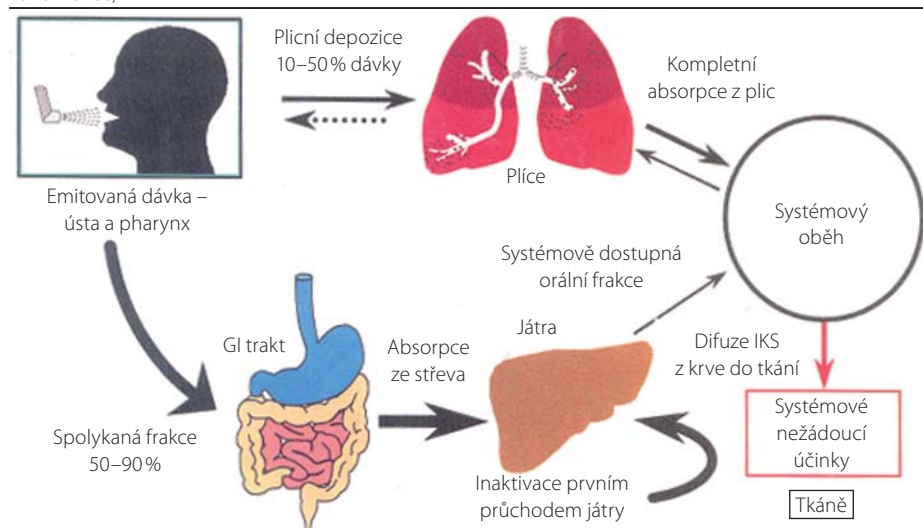
Tabulka 4. Ekvipotentní denní dávky inhalačních kortikosteroidů pro dospělé podle GINA (1)

| Kortikosteroid                               | Nízká denní dávka (g) | Střední denní dávka (μg) | Vysoká denní dávka (μg) |
|----------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Beclomethasone dipropionate                  | 200–500               | > 500–1 000              | > 1 000–2 000           |
| Budesonide*                                  | 200–400               | > 400–800                | > 800–1 600             |
| Ciclesonide*                                 | 80–160                | > 160–320                | > 320–1 280             |
| Fluticasone propionate                       | 100–250               | > 250–500                | > 500–1 000             |
| Mometasone furoate                           | 200–400               | > 400–800                | > 800–1 200             |
| Porovnání je postaveno na datech o účinnosti |                       |                          |                         |
| *Schváleno pro dávkovací schéma 1x denně     |                       |                          |                         |

**Graf 1.** Křivky dávka–účinek pro inhalační kortikosteroidy. Křivka vlevo účinek léčebný vs. křivka vpravo účinek nežádoucí. Graficky jsou zobrazeny léčebný účinek i terapeutický index v celém rozsahu dávkování. V oblasti nízkého dávkování (modře) dochází k nárůstu léčebného účinku při minimálních systémových účincích. Naproti tomu v pásmu středního a vysokého dávkování (červeně) při minimálním nárůstu léčebného účinku narůstají účinky nežádoucí



**Obrázek 1.** Osud inhalačních kortikosteroidů. Systémová koncentrace inhalačních kortikosteroidů je určena orální biologickou dostupností (spolykaná frakce) a nepoměrně větší absorpcí z plic (inhalaovaná frakce)



tou rychle nežádoucí, tím terapeutický index klesá (graf 1).

**Maximum lokálního léčebného účinku** (efficacy, vrchol křivky) je pro všechny IKS stejné. Rozdíly jsou jen v dávce, nutné k dosažení určitého účinku v průběhu křivky.

**Terapeutický index** vyjadřuje poměr léčebných a nežádoucích účinků, vztahuje se ke konkrétní dávce, formě a inhalátoru. U současných IKS je příznivý, pokud jsou indikovány a dávkovány lege artis.

**Systémová (biologická) dostupnost IKS** vyjadřuje podíl aplikovaného léku, který se dostane do systémového oběhu. U IKS je významnější frakce absorbovaná do krve přímo z plic. Spolykaná frakce jde cestou portální žíly, kde je

však kortikosteroid do různé míry inaktivován v rámci prvního průchodu játry. Dávka IKS, která metabolizací v játrech uniká se přičítá k plicní vstřebané frakci (obrázek 1).

### Vlastnosti inhalačních kortikosteroidů

Šedesátiletý vývoj IKS sleduje **stupňování lokální protizánětlivé účinnosti v plicích při minimalizaci systémové dostupnosti a dostatečné eliminaci**. Ideální řešení tohoto cíle, tedy dostatečná lokální účinnost při nulové systémové dostupnosti, však není možné. Pro léčbu nezbytná plicní depozice IKS je totiž současně hlavní cestou léku do krve a tkání. Eliminační děje nedosahují takové úrovně, aby zabránily

průniku většiny IKS do tkání a vazbě na receptory, rozhodující pro systémovou aktivitu léku.

**Beklometason dipropionát (BDP)**, povolený v r. 1976, byl prvním inhalačním kortikosteroidem, který dosáhl dnes požadovaných vlastností. U nás je zastoupen v preparátech Becloforte, Beclomet, Becodisks, Combair a Ecobec. V respirační sliznici se metabolizuje na monopropionát (BMP), který se z ní může kompletně absorbovat do krve. Po střevní absorpci prochází do systémového řečiště asi 25 % spolykané dávky. BMP je značně lipofilní, snadno proniká buněčnými membránami a tím i do tkání. Má velkou afinitu ke glukokortikoidním receptorům, identickým ve všech orgánech. S lipofilií BMP souvisí i větší distribuční prostor a delší eliminační poločas ( $t_{1/2} = 6,5$  hod). Přesto je terapeutický index BDP relativně příznivý, mírně horší než u budesonidu a výrazně lepší než u flutikasonu (6).

**Budesonid (BUD)** je referenční IKS, obsažen v přípravcích Budair, Giona, Miflonid, Pulmicort a Symbicort. Má v současnosti z IKS po ciklesonidu nejpříznivější terapeutický index. Dříve byl GINA doporučen pro léčbu dětského astmatu na prvním místě. Jde také o lék první volby v těhotenství. Jeho intracelulární esterifikace v plicích vede k prodloužení plicního rezidenčního času a tím i doby trvání účinku v plicích. Po střevní resorpci uniká přeměně v játrech 10 % spolykané dávky. Vysoká systémová clearance souvisí s krátkým eliminačním poločasem (2–3 hod), není nebezpečí kumulace v organizmu.

**Ciklesonid (CIC)**, preparát Alvesco, se liší od ostatních IKS. Jeho molekula je sama neaktivní, ke získání účinnosti musí projít metabolismem v plicích. V praxi zanedbatelná systémová aktivita vyplývá především z vysoké vazebnosti na bílkoviny krve. Terapeutická účinnost je, zřejmě i v důsledku absence systémového léčebného účinku, poněkud nižší než u ostatních IKS, ale většinou vyhovující. Ve studiích nebyly systémové účinky CIC zjištěny. U lehčích forem astmatu má nejlepší terapeutický index.

**Flutikason propionát (FP)** je v preparátech Flixotide a Seretide. Vysoká lipofilie souvisí s velkým distribučním prostorem a dlouhým eliminačním poločasem (8–14,4 hod). Proklamované nízké hladiny FP v krvi po krátkodobé aplikaci jsou mylnou argumentací o jeho bezpečnosti pro možnost kumulace ve tkáních. Při ustáleném stavu se oproti krátkodobé aplikaci riziko adrenální suprese po FP násobí. Vyšší riziko systémových účinků souvisí též s vysokou afinitou k receptorům. Zkušenosti z posledních deseti let zvrátily počáteční optimistické hodnocení FP, vše vybízí k opatrnosti s rychlými závěry.

Riziko systémových účinků FP narůstá u lehkého astmatu a roste výrazně s výškou dávkování. Při nízkých dávkách je malé. Uvedená fakta a dokumentované nežádoucí účinky limitují indikace FP i dávkování.

**Mometason furoát (MF)** (v ČR bude Asmanex). Vlastnosti MF souvisí, tak jako u flutikasonu, s vysokou lipofilitou i velkou receptorovou afinitou. Léčba MF může vést ke stejným komplikacím jako u většiny IKS.

### Léčebné a nežádoucí účinky IKS

Protože průduškové astma vyžaduje často dlouhodobou farmakoterapii, je významná nejen její účinnost, ale také bezpečnost. Riziko medikace IKS je zohledněno také v kritériích kontroly onemocnění (1, tabulka 2).

#### 1. Lokální léčebné účinky

IKS potlačují hlavní články řetězce patogeneze astmatu – zánět a bronchiální hyperreaktivitu. Navozují redukci symptomů, další medikace, urgentních kontrol, exacerbací, hospitalizací i mortality. Zlepšují funkce plic měřené před lékovou bronchodilatací i kvalitu života.

#### 2. Lokální nežádoucí účinky

Mohou vést k dysfonii, orofaryngeální kandidóze, kašli a dráždění jazyka i v hrdle, hltanu a dalších úsecích dýchacích cest včetně bronchospazmu. Vzácněji reakce časné i opožděné kožní přecitlivělosti, obličeje, rtů a očí. Jde o vyrážky, zarudnutí, kopivku, ekzém a otoky.

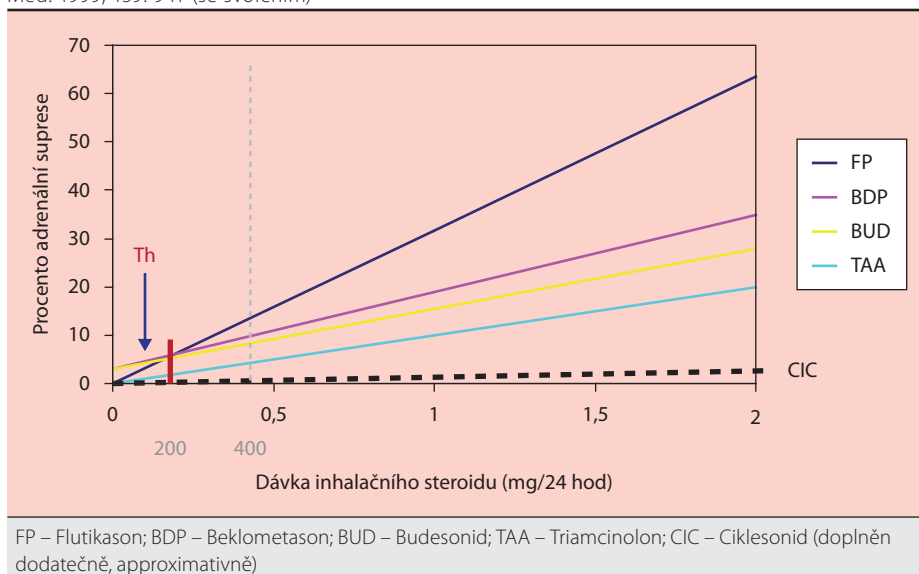
#### 3. Systémové terapeutické účinky

Systémové terapeutické účinky IKS vznikají jejich působením na kostní dřeň s ovlivněním zrání leukocytárních progenitorů (7) a také působením na tkáň bronchů po přívodu IKS krevní cestou.

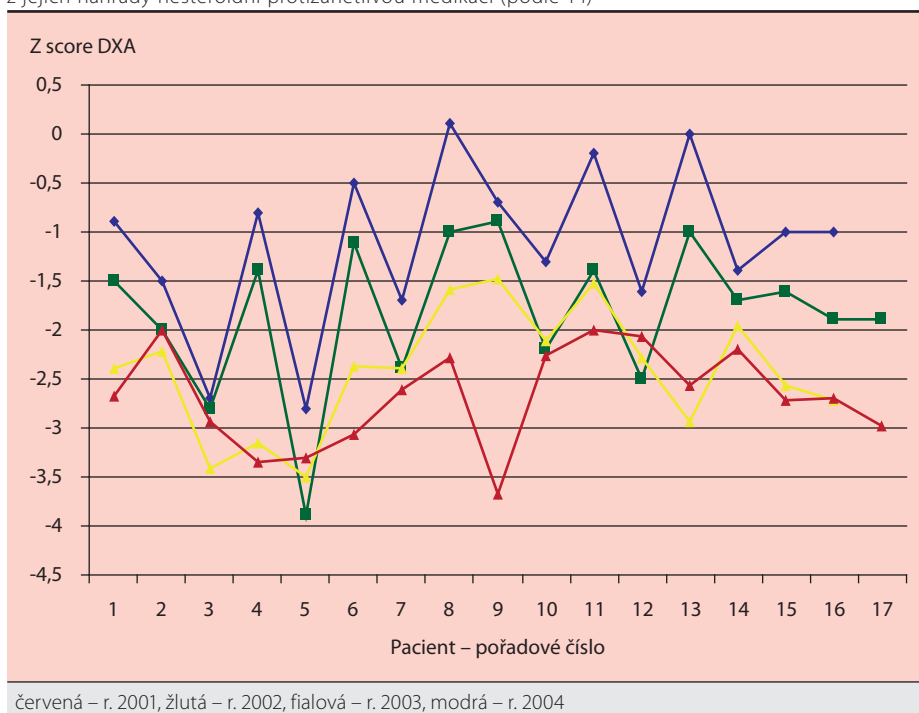
#### 4. Systémové nežádoucí účinky

Jeví v různé míře všechny IKS, jsou závislé na dávce. Přestože steroidy s lokální aplikací znamenají převrat v terapii kortikosteroidy zejména z bezpečnostního aspektu, je nutné se systémovými účinky IKS stále počítat. Jejich spektrum je téměř stejné jako u orálních kortikosteroidů, projevy slabší a řidší. Mohou však být i závažného charakteru. Nastávají zejména v průběhu léčby vysokými nebo středními dávkami. Byly prokázány u BDP a BUD i při dávkování od 200 µg denně, v případě FP již od 88–176 µg denně, s velkou individuální variabilitou. Jsou závislé i na dávce, věku, druhu IKS, inhalátoru, používání nástavce, technice inhalací, stupni a kontrole astmatu apod. Ciklesonid se v tomto

**Graf 2.** Druh a a dávka inhalačního steroidu a velikost adrenální suprese. Lipworth BJ. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 941 (se svolením)



**Graf 3.** 17 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 (podle 14)



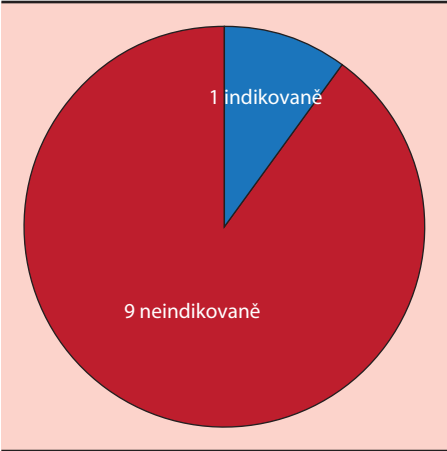
směru odlišuje. Přehnané dávkování IKS u lehkého astmatu je u nás velmi častou a zbytečnou chybou. Vypovídá o tom průzkum léčby astmatu v ČR v letech 2008–2010 (20, grafy 4, 5). **Lehká forma astmatu znamená vícenásobnou vstřebatelnost IKS z plic do krve. Nejvíce nepříznivá konstelace z hlediska systémových účinků vzniká při aplikaci flutikasonu v inhalačním spreji a současně tam, kdy se při dobré kontrole astmatu inhalují vyšší než nízké dávky. Dalším rizikem je dětský věk,** kde navíc k výše uvedené kombinaci faktorů často dochází. Tyto chyby mohou umocnit vliv řádných a potřeb-

ných technických požadavků na správnou aplikaci léku, vedoucích k větší plicní depozici. Jde např. o precizní techniku inhalací, doporučený inhalační nástavec a optimální inhalátor (tabulka 5). Čím větší procento léku je totiž přiváděno ke svému cíli do plic, úměrně zvýšené plicní depozici se také vstřebává větší množství léku, pokud ovšem není snížena dávka.

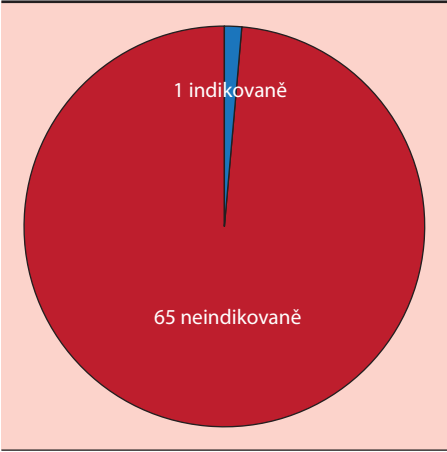
#### Jednotlivé systémové účinky IKS – nadledviny

Za hrubě orientační marker systémových účinků IKS se považuje **hypofunkce kůry**

**Graf 4.** Preskripce inhalačních kortikosteroidů u dětí v ČR. Na 9 balení je pouze jedno indikováno v souladu s platným konsenzem Globální iniciativy pro astma. Inhalované dávky jsou přepočteny na hmotnost kortikosteroidu



**Graf 5.** Preskripce inhalačních kortikosteroidů v kombinaci s LABA u dětí v ČR (Symbicort, Seretide): Na 65 balení je jedno indikováno v souladu s platným konsenzem Globální iniciativy pro astma



**Tabulka 5.** Faktory zvyšující riziko systémových účinků IKS

|                          |
|--------------------------|
| ■ Přehnané dávkování IKS |
| ■ Lehké astma            |
| ■ Dobrá kontrola astmatu |
| ■ Volba flutikasonu      |
| ■ Inhalační spray        |
| ■ Dětský věk             |

**nadledvin v důsledku** suprese osy HHN. Často jde o lehké snížení syntézy kortisolu jako regulační reakce na přítomnost exogenního IKS v organismu s nejasným klinickým významem. Může jít ale i o snížení adrenokortikální rezervy s možnou manifestací při náhlém vysazení léčby, úrazu, operaci, infekci nebo akutním stavu interní povahy, kdy nadledvinky již nejsou schopny zvýšit svoji produkci. Takovéto situace vedou vzácně i u léčby IKS k těžkým stavům akutní adrenální insuficience s život ohrožujícími důsledky. Popsány jsou i případy **Cushingova syndromu** z přívodu exogenních IKS.

O laboratorní i klinické adrenální supresi nadledvinek v průběhu léčby IKS vypovídají desítky studií. V práci Whiteové splňovalo přísná kritéria adrenální hypofunkce 35 % dospělých astmatiků, užívajících flutikason v průměrné dávce 745 µg denně. Výskyt hypokortikalizmu se zde příliš nelišil od kontrolní skupiny astmatiků, léčených 26 mg Prednisonu denně (54 % pacientů). Významným zjištěním byl také nález adrenální hypofunkce u pacientů se středním a nízkým dávkováním IKS (8). Změna funkce nadledvin byla při nízkém dávkování opakovaně prokázána u všech IKS s výjimkou ciklesonidu.

Varovný je rozsáhlý precizní průzkum Todda se zjištěním 33 jednoznačně prokázaných případů těžké akutní adrenální krize v důsledku léčby astmatu IKS, s častou kritikou hypoglykemií a kómatem. Šlo o 5 dospělých a 28 dětí od 5 let života. Z 33 pacientů s akutní adrenální krizí jich 30 užívalo flutikason, nejčastěji v dávce 500–1 000 µg denně, 1 FP + BUD a 2 BDP (9). Četné další materiály také varují před adrenální insuficiencí v důsledku neuváženého dávkování IKS a nejčastěji opět u flutikasonu (10, 11). K uvedenému je však třeba dodat, že akutní adrenální krize jako důsledek léčby IKS je vzácná.

**IKS a osteoporóza (OP)**

IKS mohou způsobit také poruchu kostního metabolismu, snížení hustoty kostních minerálů (BMD) a tendenci ke kostním frakturám. Richy v systematické review vyhodnotil alteraci markerů kostního metabolismu u dospělých již dávkami nižšími než 200 µg IKS denně a pokles kostní hustoty v důsledku léčby IKS v dávkách od 686 µg BDP a 703 µg BUD denně (12). V české populaci byl vyšetřením 566 dětí prokázán výskyt osteoporózy u 18 % astmatiků léčených IKS, nejvíce FP (Flixotide) od 200 µg/den po dobu 1–2 let. Zlepšení s redukcí dávek IKS nebo jejich nesteroidní náhradou svědčí pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu (GIO), (13, 14, graf 2). Ve studii CAMP byl zjištěn významný pokles BMD po 4–6leté léčbě budesonidem 2×200 µg u adolescentních chlapců (15). Zprůměrované výsledky studií nic nevypovídají o vysoce rizikových jednotlivcích. Individuální variabilita u GIO je takového stupně, že nelze stanovit bezpečnou dávku IKS pro kost (16).

**Zpomalení růstu**

v důsledku léčby IKS bylo opakovaně prokázáno již od dávek 200 µg denně. Ve známé dlouhodobé studii START bylo s vysokou signifikancí zjištěno zpomalení růstové rychlosti ještě po 3 letech léčby při dávko-

vání Pulmicortu turbuhaler 200 µg 1× denně. Ve stěžejní studii PEAK bylo prokázáno signifikantní zpomalení růstu po 1 roce s dávkami FP 2×88 µg/den. Současně se předpokládá, že konečná tělesná výška v dospělosti není v **průměru** nižšími dávkami IKS ovlivněna. Tato domněnka však nebyla nikdy spolehlivou studií doložena (17). Navíc, pro vysoké dávkování dlouhodobé studie neexistují. U hypersenzitivních jedinců jsou nálezy těžké a trvalé poruchy růstu navíc jednoznačně patrné již při nižším dávkování IKS (17). V praxi by myšlenka na poruchu růstu neměla ovlivnit naše rozhodování při léčbě nízkými dávkami, dítě je však nutné měřit a hodnotit grafy růstu.

**Kožní změny**

Ve smyslu atrofie, zhoršená hojivost, krvácení u dávek 800 µg/den jsou časté (18).

**IKS a psychické poruchy**

V důsledku podávání dávek IKS 400–800 µg denně byly zjištěny nespavost, porucha koncentrace, dále pak poruchy chování jako neklid, nekorigované chování, změny nálady, agresivita, excitabilita, euforie, enureza. Dále pak noční děs, somnolence, nervozita, zhoršení prospěchu ve škole (18). Navíc deprese, mánie, maniodepresivní psychóza, halucinace. Jak často vztahujeme psychické problémy astmatiků k farmakoterapii?

**Málo častými důsledky léčby IKS** jsou katarakta, glaukom, změny v krevním obraze, zhoršení glukosové tolerance. Význam možných systémových účinků narůstá zejména tam, kde je k onemocnění dispozice nebo již probíhá.

**Pro definitivní zhodnocení výskytu a významu systémových účinků IKS chybí dlouhodobé, prospektivní studie s různými preparáty v celém rozsahu křivky dávka – účinek.**

**Vzájemné srovnávání žádoucích i nežádoucích účinností jednotlivých IKS** nejvíce vždy shodné výsledky.

**FP:BUD.** Klíčová nefiremní studie Szefflera vyjádřila závislost účinků na stoupající dávce u flutikasonu a beklometasonu ve spreji. Nízkým dávkováním FP 88 µg denně a BDP 168 µg denně byl u perzistentních astmatiků dosažen prakticky maximální léčebný účinek, který se u obou preparátů podstatně nelišil, a to při zanedbatelném účinku systémovém. Zvyšováním dávky se léčebný účinek u žádného z preparátů již významně nezměnil. Zatímco však střední dávkování BDP (672 µg denně) nemělo na funkci nadledvinek významnější vliv, střední dávkování FP (352 µg denně) vedlo k 50% poklesu plochy

pod křivkou noční kortisolemie (19). Studie také potvrdila značnou individuální variabilitu léčebných i nežádoucích účinků sledovaných léků. Podporuje myšlenku o dostatečnosti i nízkého dávkování IKS pro většinu pacientů, zatímco navyšování jejich dávek směřuje k účinkům nežádoucím. Upozorňuje na prokazatelnou systémovou dostupnost flutikasonu již při nízkém dávkování, která podstatně převyšuje nežádoucí účinnost BDP.

**BUD** (inh. prášek):**BDP** (sprej) jsou ve stejných dávkách ekvipotentní v žádoucí i nežádoucí účinnosti.

**FP:BDP:BUD:Prednison.** Ovlivnění funkce kůry nadledvin při inhalování FP je podstatně větší než u ostatních IKS a odpovídá desetinasobné dávce prednisonu p. o.

- 750 µg flutikasonu denně způsobuje stejnou supresi nadledvin jako 7,5 mg Prednisonu.
- FP jeví v léčebných dávkách 4,3x větší supresi sekrece kortisolu než budesonid.
- Suprese sekrece kortisolu byla u FP byla přibližně 3,4x větší než u BDP.

Na základě dosavadních poznatků lze IKS seřadit podle terapeutického indexu – od IKS s indexem nejpriznivějším po nejméně příznivý: ciklesonid, budesonid, beklometason dipropionát, flutikason propionát.

Lepší inhalační systémy umožňují snadnější aplikaci, vyžadují nižší rychlost nádechu, zlepšují nasměrování léku do plic a jeho léčebné využití, umožňují nižší dávkování a jeví méně lokálních nežádoucích účinků. Nevedou však u přípravků s nízkou enterální dostupností ke zvýšení bezpečnosti. Stoupající plicní dostupnost a depozice zvyšují i dostupnost systémovou.

Praktická doporučení pro léčbu inhalačními kortikosteroidy tabulka 6.

## Závěr

**Celková bilance, vyjádřená jako pomýslý index prospěch: riziko léčby astmatu je obvykle vysoce příznivé, pokud je léčba IKS indikována, volena, dávkována a vedena lege artis. Působení IKS na projevy astmatu u většiny pacientů je blahodárné.**

## Literatura

1. Global Initiative for Astma. Global strategy for asthma management and prevention. 2009 update. (2011 v tisku). www.ginasthma.org.

**Tabulka 6.** Praktická doporučení pro léčbu astmatu inhalačními kortikosteroidy

|                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a) Před indikací a během léčby astmatu IKS je nutná spirometrie a alergologické vyšetření.                                                                                             |
| b) Volit optimální přípravek IKS se zohledněním inhalačního systému a terapeutického indexu.                                                                                           |
| c) Léčba astmatu se zahajuje většinou monoterapií IKS v nízkém dávkování, jde o 2. stupeň léčby.                                                                                       |
| d) U dětí do 5 let počáteční dávka 2 x 50 µg BDP (FP). Děti nad 5 let dvojnásobek, vč. budesonidu.                                                                                     |
| e) V průběhu léčby dle kontroly astmatu zvyšování či snižování dávek až na nejnižší účinné.                                                                                            |
| f) Čím lehčí astma, tím větší systémová dostupnost IKS i systémové nežádoucí účinky.                                                                                                   |
| g) Kombinace IKS s LABA (Seretide, Symbicort, oddělené) není dětem do 5 let doporučena (GINA). Nad 5 let jen výjimečně (4.–5. stupeň léčby), riziko navození těžkých exacerbací (FDA). |
| h) Vzhledem ke zvláštnímu nebezpečí akutní adrenální suprese je maximální dávkování flutikasonu ve věku 1–4 roky 200 µg denně, u školních dětí BDP 400 µg a BUD 800 µg denně (SÚKL).   |
| i) Monitorovat systémové účinky obzvláště u pacientů s vyšším než nízkým dávkováním IKS.                                                                                               |
| j) Podle míry rizika sledovat kostní denzitu DXA, sérové hladiny kortisolu, psychický stav atd.                                                                                        |
| k) Prevence steroidní osteoporózy je nutná u všech astmatiků s IKS.                                                                                                                    |
| l) Přerušení léčby IKS je třeba uskutečnit postupně a pod kontrolou lékaře.                                                                                                            |
| m) U pacientů starších 12 let se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků preferovat ciklesonid.                                                                                            |
| n) Po ciklesonidu jeví nejméně nežádoucích účinků budesonid.                                                                                                                           |

2. Global Initiative for Astma. Global strategy for asthma management and prevention in children 5 years and younger. 2010. www.ginasthma.org.

3. Szefer SJ. Advances in pediatric asthma in 2009: Gaining control of childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 69–78.

4. Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372(9643): 1065–1072.

5. Shields M. In: Sborník přednášek z 8. setkání lékařů ČR a SR. Astma a alergie z různých pohledů. Litomyšl HRG. 2008.

6. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroids therapy. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999; 159: 941–955.

7. Denburg J. In: Pendant C. Inhaled steroids in asthma. New York, Basel: Marcel Decker, 2002.

8. White M, Crisalida T, Li H. Effects of long-term inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 437–444.

9. Todd GRG, Acerini CL, Warner TJ, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child 2002; 87: 457–461.

10. Patel L, Wales JK, Kibirge MS, et al. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. Arch Dis Child 2001; 85: 330–334.

11. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část I. Inhalační kortikosteroidy a kůra nadledvin. Alergie 2006; 7: 299–310.

12. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. Osteoporosis int 2003; 14: 179–190.

13. Novák J, Bayer M, Derner V. Effects of inhaled fluticasone propionate on bone mass in children. XV. World Congress of Asthma, Buenos Aires. Monduzzi Editore. 1999; 129–134.

14. Novák J, Bayer M, Palička V, Víšek P. Osteoporosis and its therapy in children treated for asthma. J Allergy Clin Immunology, 2006; 117: 94.

15. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. CAMP Research Group. Effect of long term corticosteroid use on bone mineral density in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. Pediatrics, 2008; 122(1): e53–e61.

16. Novák J, Bayer M, Palička V, Víšek P. Výskyt a prevence osteoporózy u pacientů s asthma bronchiale. JAMA. 2002; 3(10): 201–202.

17. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část II. Inhalační kortikosteroidy, astma a růst. Alergie 2007; 8: 20–31.

18. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů: Část III. Nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů na oči, kůži, psychiku a metabolismus. Alergie 2007; 8: 59–65.

19. Szefer SJ, Martin RJ, et al. For asthma clinical research network of the NHLBI. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol, 2002; 109: 410–418.

20. www.Alergieimunita.cz/Články pro lékaře/Novák J. Farmakoterapie astmatu u dětí v ČR.

21. Novák J. Inhalační kortikosteroidy u dětí. Pediatrie pro praxi; 2011, v tisku.

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2011

## MUDr. Jiří Novák

Alergologie a imunologie  
při Ústřední vojenské nemocnici  
Nechvílova 1822, 148 00 Praha 4  
novakjji@gmail.com

