

Astma – wyzwanie na miarę farmaceuty

Część 2. Leki stosowane w leczeniu astmy

W kontroli astmy jednym z najważniejszych aspektów jest samokontrola pacjentów. Skuteczność całej terapii zależy w dużej mierze od tego, jak dobrze został przeszkolony chory oraz od tego, jak regularnie stosuje leki. Z tych powodów dążono również do ułatwienia przyjmowania leków i dzisiejsze terapie obejmujące zdecydowaną większość pacjentów są bardzo proste, co również upraszcza działania pracowników systemu opieki zdrowotnej. Dodatkowym ułatwieniem jest łączenie leków w jednym inhalatorze.

Współczesna terapia astmy w dużej części bazuje tylko na połączeniu dwóch leków – wziewnych kortykosteroidów oraz długo działających agonistów receptorów adrenergicznych β_2 (ICS + LABA). W zależności od stanu pacjenta i nasilenia objawów wystarczy dostosowanie dawki tych leków. Bardziej problematyczna i złożona staje się terapia chorych, którym do kontroli astmy nie wystarcza wysoka dawka ICS + LABA. Pacjenci tacy mogą wymagać przyjmowania kortykosteroidów ogólnoustrojowo, jednak należy podejmować działania, aby zredukować lub odstawić taką formę kortykosteroidów ze względu na ich działania niepożądane. Do standardowej terapii można czasami dołączyć inne leki w celu poprawy stanu zdrowia i odstawienia doustnych kortykosteroidów. Dlatego mogą zostać zastosowane tzw. leki antycholinergiczne, np. tiotropium. Istnieją też leki, które dawniej były używane w leczeniu astmy, a obecnie już się ich nie stosuje dzięki stopniowemu wypracowaniu lepszych metod terapii. Dokładniejsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie stanu zapalnego w drogach oddechowych oraz odpowiadających za ich obkurczenie pomogło w stworzeniu bardziej celowanych terapii lekami biologicznymi, które wykorzystywane są obecnie w ciężkich i opornych na leczenie przypadkach astmy. Działają one korzystnie na poprawę kontroli objawów choroby w poszczególnych fenotypach.

Pacjenci z nagłymi zaostrzeniami czy atakami astmy wymagają hospitalizacji, a nawet opieki na oddziałach intensywnej terapii. Kontrowersyjne jest stosowanie adrenaliny u osób, które doświadczają nagłych i silnych ataków. Ma to szczególne konsekwencje w USA, gdzie stosunkowo niedawno przywrócono do rejestracji inhalator z adrenaliną dostępny bez recepty.

* Absolwent farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pracuje w aptece szpitalnej Szpitala Powiatowego w Szczytnie. Członek Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej oraz Okręgowej Izby Aptekarskiej w Olsztynie.

Wszystkie działania pacjenta dążące do zmniejszenia ryzyka zaostrzenia objawów lub ataku astmy mają znaczenie. Jednym z częstych powodów zaostrzeń jest infekcja układu oddechowego. Dla zdrowej osoby zachorowanie na grypę nie stanowi większego zagrożenia, jednak u chorych na astmę może spowodować znaczne problemy. Ważną rolę odgrywają więc szczepienia ochronne, a szczególnie te, które zmniejszają ryzyko związane z chorobami układu oddechowego.

Szczepienia

Nieoczywistym, ale bardzo ważnym aspektem w leczeniu astmy jest znaczenie szczepień ochronnych, szczególnie przeciwko chorobom dotyczącym dróg oddechowych i płuc. Wytyczne GINA zalecają, aby doradzać pacjentom z astmą, żeby regularnie szczepili się przeciw COVID-19, który w przypadku chorych na astmę może stanowić poważne zagrożenie życia i zdrowia. Ważne są również szczepienia przeciw grypie – groźnej dla pacjentów z astmą; zakażenie wirusem grypy może spowodować zaostrzenie jej objawów. Zagrożenie wynikające z zarażenia się wirusem grypy może zostać zredukowane przez coroczne szczepienia. Zaleca się także szczepienia przeciw pneumokokom i krztuścowi szczególnie u dzieci, jednak istnieje wystarczająco wiele dowodów na skuteczność regularnych szczepień przeciw pneumokokom u dorosłych chorych na astmę. Dzieci i osoby starsze są szczególnie narażone na choroby spowodowane pneumokokami.

Podsumowując, zalecane są regularne szczepienia przeciw:

- COVID-19
- grypie
- pneumokokom
- krztuścowi.

W przypadku pacjentów z astmą, którzy mają wątpliwości i obawy związane ze szczepieniem, zaleca się rozmowę z zaufanym pracownikiem opieki zdrowotnej (Global Initiative for Asthma, 2023).

Adrenalina

Podanie adrenaliny domięśniowo jest zalecane jako dodatek do standardowego leczenia tylko w leczeniu ostrej astmy związanej z anafilaksją i obrzękiem naczynioruchowym. Rutynowe podanie adrenaliny nie jest zalecane w leczeniu innych zaostrzeń astmy (Global Initiative for Asthma, 2023).

Adrenalinę podaje się podskórnio 0,4 ml roztworu 1 mg/ml lub wziewnie mikroaerozol z pojemnika pod ciśnieniem (125 mcg na dawkę). Maksymalne rozszerzenie dróg oddechowych następuje już po 15 minutach od podania i trwa ok. 60–90 minut. Niestety adrenalina nie działa wybiórczo i stymuluje wszystkie receptory adrenergiczne alfa, β_1 oraz β_2 , powoduje to wiele poważnych działań ubocznych, jak np. tachykardia, arytmie i zaostrzenie dusznicy bolesnej. Z tego powodu obecnie używa się głównie selektywnych agonistów receptorów β podawanych miejscowo (Katzung i Vanderah, 2021).

W Polsce adrenalina do stosowania wziewnego nie jest zarejestrowana (URPL Rejestr produktów leczniczych). W USA zarejestrowano adrenalinę w inhalatorze dostępną bez recepty (OTC). Jednak szybko pojawiły się kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa jej użycia z powodu licznych działań ubocznych i braku dowodów lepszych efektów w stosunku do innych leków. National Asthma Education and Prevention Program odradza używania adrenaliny w ogóle. Pomimo protestów środowisk medycznych i pomimo tego, że dostępne są leki znacznie skuteczniejsze i bezpieczniejsze – wziewna adrenalina OTC wciąż znajduje się w sprzedaży (Sadreameli i in., 2019; Watson, 2023)

Selektywni agoniści receptora adrenergicznego β_2

SABA – *Short-Acting β_2 -selective agonists* – krótko działający agoniści receptorów adrenergicznych β_2

Niegdyś SABA były używane w monoterapii astmy, przyjmowane w razie potrzeby, szczególnie u pacjentów z lekką postacią astmy. Spowodowało to nadużycia w ich stosowaniu i w konsekwencji obniżenie zainteresowania tymi lekami. Wykazano, że zwiększone użycie SABA prowadziło do zwiększenia śmiertelności spowodowanej astmą. SABA dają szybkie oraz odczuwalne efekty i dlatego pacjenci mogą preferować użycie SABA zamiast prawidłowej terapii ICS + LABA. Szybka redukcja objawów daje iluzję kontroli objawów, mimo że leki te nie działają na stan zapalny dróg oddechowych. Częste stosowanie SABA powoduje rozregulowanie receptorów β_2 , utratę działania rozszerzającego oskrzela, zwiększoną nadwrażliwość dróg oddechowych oraz nasilony stan zapalny dróg oddechowych (Marques i in., 2022)

Od 2019 roku GINA nie rekomenduje SABA w monoterapii w związku z dowodami wskazującymi na zwiększone ryzyko zaostrzeń i ich nadużywanie. SABA są obecnie zalecane tylko jako alternatywne leki doraźne (Marques i in., 2022; Global Initiative for Asthma, 2023). Do leków tych należą tertbutalina (obecnie niezarejestrowana w Polsce) oraz salbutamol (*albuterol*), który zarejestrowany jest w Polsce w wielu postaciach – w syropie, w tabletkach,

w roztworze do wstrzykiwań, w inhalatorach ciśnieniowych, inhalatorach proszkowych i w roztworze do nebulizacji. Salbutamol po inhalacji osiąga maksymalne działanie po 15 minutach, a czas trwania wynosi 3–4 godziny. Nebulizator tworzy znacznie większe cząsteczki niż inne rodzaje inhalatorów, przez to podana dawka musi być znacznie większa (2,5–5 mg w stosunku do 100–400 mcg). Większa dawka salbutamolu nie przekłada się na lepsze efekty leczenia, dlatego terapia nebulizowanym salbutamolem powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie są w stanie skorzystać z innych sposobów inhalacji (Katzung i Vanderah, 2021).

Inhalatory z salbutamolem zazwyczaj mają kolor niebieski lub zbliżony do niebieskiego.

LABA – *Long-Acting β_2 -selective agonists* – długo działający agoniści receptorów adrenergicznych β_2

Formoterol w najnowszych wytycznych GINA z 2023 roku jest podany jako główny, podstawowy lek z grupy LABA w terapii astmy. Preferowana ścieżka terapii stosuje wziewny kortykosteroid w połączeniu z formoterolem jako lek kontrolujący, a także w niskiej dawce jako lek doraźny (Global Initiative for Asthma, 2023).

Metaanaliza 16 badań klinicznych randomizowanych wykazała wyraźną przewagę terapii stosującej ICS w połączeniu z LABA jako lek kontrolujący (podtrzymujący) oraz lek doraźny (terapia SMART lub MART) w porównaniu z terapią taką samą lub wyższą dawką ICS z dodatkiem lub bez LABA oraz SABA jako lek doraźny (Sobieraj i in., 2018).

Terapia SMART zgodnie z GINA jest obecnie preferowaną metodą terapii astmy. Terapię stosującą SABA, LABA oraz wziewne kortykosteroidy obecnie określa się jako alternatywną metodę terapii (Global Initiative for Asthma, 2023).

Salmeterol i formoterol zostały wynalezione w celu ułatwienia kontroli astmy. Leki te osiągają długi czas działania rozszerzającego drogi oddechowe w wyniku wysokiej rozpuszczalności w lipidach. Wysoka rozpuszczalność w lipidach pozwala na rozpuszczenie leku w wysokim stężeniu w błonie komórkowej mięśni gładkich lub prawdopodobnie pozwala na dokowanie molekularne cząsteczki leku w pobliżu receptora adrenergicznego. Leki te zdają się współdziałać z wziewnymi kortykosteroidami w poprawianiu kontroli astmy. Z powodu braku działania przeciwzapalnego leków LABA nie należy stosować ich w monoterapii (Katzung i Vanderah, 2021).

Ultradługo działający agoniści receptorów adrenergicznych β_2

Do leków tych należą indakaterol, olodaterol, wilanterol, bambuterol. Wystarczy brać je tylko raz dziennie, ale przez ich wydłużone działanie rozszerzające drogi oddechowe mogą maskować objawy stanu zapalnego oskrzeli, zatem powinny one być stosowane w leczeniu astmy wyłącznie w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami. Mogą być stosowane w monoterapii w leczeniu POChP (Katzung i Vanderah, 2021).

Metyloksantyny

Trzy najważniejsze metyloksantyny to teofilina, teobromina i kofeina. Teofilina była niegdyś jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu astmy, jednak została wyparta na korzyść wziewnych agonistów β_2 oraz wziewnych kortykosteroidów. Głównymi powodami, dla których teofilina przestała być szeroko stosowana w leczeniu astmy są: liczne działania niepożądane (nudności, wymioty, drgawki, arytmie), wąski indeks terapeutyczny, znaczne różnice osobnicze w szybkości metabolizmu teofiliny oraz bardzo liczne interakcje z innymi lekami. Pomimo tych wad teofiliny wciąż się używa, ponieważ jest stosunkowo tania (Katzung i Vanderah, 2021).

Teofilina ma wąski indeks terapeutyczny i nie jest obecnie zalecana w leczeniu astmy. W postaci leków o przedłużonym uwalnianiu ma słabe efekty w jej leczeniu, a działania niepożądane mogą nawet zagrażać życiu (Global Initiative for Asthma, 2023).

Antagoniści receptora muskarynowego

Antagoniści receptora muskarynowego zmniejszają aktywności acetylocholinę w receptorach muskarynowych i dlatego są czasem nazywani środkami antycholinergicznymi. W drogach oddechowych acetylocholina jest uwalniana z zakończeń nerwowych nerwu błędnego. Antagoniści receptora muskarynowego blokują skurcz mięśni gładkich dróg oddechowych oraz zwiększenie wydzielania śluzu, które następują przy pobudzeniu aktywności tego nerwu (Katzung i Vanderah, 2021).

Atropina jest protoplastą antagonistów muskarynowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest jednak ograniczone nawet przy podaniu w aerozolu. Wpływ na to mają absorpcja do krążenia ogólnego i przejście przez barierę krew-mózg. Znacznie lepsze działanie rozszerzające na oskrzela, przy mniejszej toksyczności wynikającej z przejścia do krążenia ogólnego, osiągane jest przy użyciu selektywnej aminy czwartorzędowej, pochodnej atropiny, bromku ipratropium. Bromek ipratropium może być stosowany w inhalacjach w wysokich

dawkach dzięki niskiemu wchłanianiu do krwiobiegu i słabej przenikalności do ośrodkowego układu nerwowego (Katzung i Vanderah, 2021).

Dłużej działający antagoniści receptora muskarynowego (LAMA)

Z tych leków tiotropium zostało zaakceptowane jako leczenie podtrzymujące w leczeniu astmy. Tiotropium dodane do terapii ICS + LABA może pomóc w rozkurczeniu oskrzeli u pacjentów z ciągłym upośledzeniem przepływu w drogach oddechowych, jednak nie przynosi znacznych zmian w redukcji objawów i częstości zaostrzeń astmy (Katzung i Vanderah, 2021).

Leki te mogą być rozważone jako terapia dodatkowa w osobnym inhalatorze u pacjentów powyżej 6 roku życia (tiotropium) lub w połączeniach (potrójne połączenia leków w inhalatorach) u pacjentów powyżej 18 roku życia. Dodatek LAMA do podstawowej terapii zgodnie z zaleceniami GINA ma jednak dość umiarkowane efekty w kontroli objawów astmy (Global Initiative for Asthma, 2023).

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy są używane w leczeniu astmy od dłuższego czasu – uważa się, że pomagają dzięki ich szerokiemu i efektywnemu działaniu przeciwzapalnemu. Nie rozkurczają bezpośrednio mięśni gładkich dróg oddechowych, ale zmniejszają nadreaktywność oskrzeli i zmniejszają częstość występowania zaostrzeń astmy, gdy przyjmowane są regularnie. Działanie poprawiające przepływ powietrza w drogach oddechowych wynika częściowo z obkurczenia powiększonych naczyń w błonie śluzowej oskrzeli, dodatkowo kortykosteroidy działają synergistycznie z agonistami receptorów adrenergicznych β_2 , zwiększając ich skuteczność. Za najważniejsze działanie kortykosteroidów w astmie uważa się ograniczenie przenikania limfocytów, eozynofili i komórek tłuszczowych do dróg oddechowych. Zalety stosowania kortykosteroidów w leczeniu ciężkich przypadków astmy zauważono już w latach 50. XX wieku, jednak również zwrócono uwagę na ich liczne i poważne działania uboczne, szczególnie przy ciągłym i częstym podawaniu, które jest niezbędne w leczeniu chorób przewlekłych takich jak astma. Opracowanie leków z kortykosteroidami działających miejscowo zawierających np. beklometazon w latach 70. XX wieku sprawiło, że pacjenci mogą dostarczyć dużą dawkę leku bezpośrednio do błony śluzowej oskrzeli, nie powodując jednocześnie znacznego działania ogólnoustrojowego (Katzung i Vanderah, 2021).

Po wprowadzeniu ICS do leczenia astmy zaobserwowano znaczną poprawę w kontroli objawów astmy i funkcjonowaniu płuc, zmniejszyła się liczba zaostrzeń oraz śmiertelność związana z astmą (Global Initiative for Asthma, 2023).

Badania kliniczne wskazują efektywność korykosteroidów w poprawie wszystkich aspektów astmy: nasilenia objawów, testów przekroju oskrzeli i reaktywności oskrzeli, częstości zaostrzeń oraz jakości życia pacjenta. Stosowanie doustnych i parenteralnych postaci korykosteroidów z powodu poważnych działań niepożądanych ogranicza się do pacjentów, którzy nie reagują na leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela, lub tych, którzy doświadczają pogarszania się objawów pomimo zastosowania leczenia podtrzymującego dużą dawką leku (Katzung i Vanderah, 2021).

W przypadku ciężkich zaostrzeń astmy leczenie często rozpoczyna się prednizonem podawanym doustnie w dawce 30–60 mg/dzień lub dożylnie 0,5–1 mg/kg metylprednisolonu co 6–12 godzin. Dawka jest zmniejszana, gdy stan pacjenta się polepszy, a przepływ powietrza przez drogi oddechowe ulegnie poprawie. U większości pacjentów ogólnoustrojowe podanie korykosteroidów może zakończyć się po 5–10 dniach, jednak objawy mogą ulec pogorszeniu w trakcie zmniejszania dawki korykosteroidów (Katzung i Vanderah, 2021).

Użycie korykosteroidów ogólnoustrojowo doustnie czy parenteralnie jest rekomendowane krótkoterminowo u pacjentów doświadczających ciężkiego zaostrzenia objawów astmy, którzy nie odpowiadają na leki wziewne (Global Initiative for Asthma, 2023).

Ciągle włączanie korykosteroidów ogólnoustrojowych do wytycznych, a także ich łatwa dostępność w każdym miejscu na świecie, znajomość stosowania i niskie koszty pozyskania leku w porównaniu z nowymi możliwościami celowanej terapii wpływają na szerokie ich użycie u pacjentów z ciężką astmą. Badania przeprowadzone we Francji i w Wielkiej Brytanii dostarczają dowodów, że ogólne użycie ogólnoustrojowych korykosteroidów zwiększyło się w ciągu ostatniej dekady i wciąż się zwiększa (Bleecker i in., 2020).

Użycie ogólnoustrojowych korykosteroidów jest korzystne tylko krótkoterminowo, dłuższe stosowanie wpływa na zwiększone koszty opieki zdrowotnej w stosunku do krótkoterminowego użycia lub braku ich użycia. Długoterminowe stosowanie tych leków zwiększa obciążenie spowodowane chorobami towarzyszącymi, co dodatkowo pogarsza stan pacjenta, prowadząc do częstszych hospitalizacji i nagłych wizyt u lekarza. Biorąc pod uwagę wiele działań niepożądanych i całkowite koszty leczenia, pozornie tanie i łatwo dostępne ogólnoustrojowe korykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie i możliwie krótko (Bleecker i in., 2020; Voorham i in., 2018).

Leczenie miejscowe przez inhalację jest najlepszym sposobem na uniknięcie działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym zastosowaniem korykosteroidów. Wprowadzenie do lecznictwa wziewnych korykosteroidów, takich jak: beklometazon,

budezonid, cyklezonid, flunizolid, flutikazon, mometazon i triamcynolon, umożliwiło dostarczenie leku bezpośrednio do dróg oddechowych przy zminimalizowaniu działania na resztę organizmu (Katzung i Vanderah, 2021).

Zmiana leczenia doustnego kortykosteroidami na wziewne wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności nadnerczy, z tego powodu dawka leków doustnych musi być zmniejszana stopniowo. Pacjentom przyjmującym umiarkowane dawki wziewnych kortykosteroidów, którzy dodatkowo przyjmują kortykosteroidy doustne, powinno się zwiększyć dawkę ICS i stopniowo zmniejszać dawkę steroidów doustnych i, jeśli to możliwe, zupełnie je odstawić. Wysokie dawki ICS mogą spowodować lekką niewydolność nadnerczy, jednak zmniejsza się bardzo znacząco toksyczność ogólnoustrojowa w stosunku do przyjmowania leków doustnych (Katzung i Vanderah, 2021).

Specyficzne problemy, które dotyczą wziewnych postaci kortykosteroidów, to możliwość wystąpienia grzybicy (kandydozy) jamy ustnej, gardła i krtani oraz zaburzenia głosu, np. chrypka. Ryzyko tych powikłań można zmniejszyć, zalecając pacjentowi przepłukanie jamy ustnej wodą i wyplucie jej po każdym użyciu wziewnych kortykosteroidów. Ryzyko zmniejsza się również, gdy pacjent używa spacerera. Cyklezonid jest prolekiem aktywowanym przez estrazy znajdujące się w oskrzelach, ma on dzięki temu lepsze efekty leczenia w stosunku do pozostałych kortykosteroidów, jego użycie zmniejsza ryzyko grzybicy (Katzung i Vanderah, 2021; Global Initiative for Asthma, 2023).

Większość dawki wziewanych kortykosteroidów odkłada się w gardle i krtani, a następnie jest połykana. Pomimo tego ICS wolne są od krótkoterminowych komplikacji u dorosłych z powodu efektu pierwszego przejścia (Katzung i Vanderah, 2021).

Stosowanie kortykosteroidów nie ma efektów leczniczych, u większości pacjentów objawy astmy wracają po kilku tygodniach od przerwania terapii ICS, nawet jeżeli przyjmowane były w dużych dawkach przez dwa lata lub jeszcze dłużej. Prospektywne badanie wczesnego, trwałego użycia wziewnych kortykosteroidów u małych dzieci z astmą z użyciem placebo wykazało znaczną poprawę objawów astmy, funkcji płuc i częstość zaostrzeń choroby w ciągu dwóch lat terapii. Nie miały one jednak pozytywnego wpływu po trzech miesiącach od zakończenia badania. Pokazuje to, dlaczego kortykosteroidy nazywane są lekami kontrolującymi astmę – są one efektywne tylko tak długo, jak długo są przyjmowane (Katzung i Vanderah, 2021).

Kromoglikan sodu i nedokromil sodu

Kromoglikan sodu oraz nedokromil sodu były dawniej używane w kontrolowaniu objawów astmy, szczególnie u dzieci. Obecnie zostały całkowicie zastąpione przez inne leki i zainteresowanie nimi skupia się głównie wokół ich dawnego znaczenia w leczeniu astmy. Uważa się, że ich działanie opiera się na inhibicji degranulacji komórek tucznych, więc nie powodują bezpośrednio rozszerzenia oskrzeli. Są to leki, które działają wyłącznie prewencyjnie – jedynie podane wcześniej zapobiegają skurczowi oskrzeli spowodowanym antygenami (alergicznymi) i wysiłkiem u pacjentów z astmą (Katzung i Vanderah, 2021).

W Polsce kromoglikan sodu zarejestrowano w kroplach do oczu oraz w aerozolach donosowych stosowanych w alergiach. Nedokromil nie jest obecnie zarejestrowany (URPL Rejestr produktów leczniczych).

Inhibitory ścieżki leukotrienowej

Rola leukotrienów w procesach zapalnych i anafilaksji spowodowała, że poszukiwano leków, które blokowałyby ich syntezę lub reagowałyby z ich receptorami. Leukotrieny są produktami reakcji 5-lipooksygenazy z kwasem arachidonowym, produkowane są przez różne komórki zapalne w drogach oddechowych, w tym eozynofile, komórki tuczne, makrofagi i bazofile. Leukotrien B₄ (LTB₄) silnie działają przyciągająco na neutrofile, a LTC₄ oraz LTD₄ powodują szereg objawów typowych dla astmy, takich jak skurcz oskrzeli, zwiększona reaktywność oskrzeli, obrzęk błony śluzowej i zwiększone wydzielanie śluzu (Katzung i Vanderah, 2021).

Opracowano dwie grupy leków ze względu na mechanizm działania:

- 1) inhibitor 5-lipooksygenazy: zileuton
- 2) antagoniści receptora LTD₄ (CysLT₁): zafirlukast, montelukast (Katzung i Vanderah, 2021).

Z drugiej grupy leków obecnie w Polsce zarejestrowano tylko montelukast, który jest inhibitorem receptora leukotrienowego, a dokładniej antagonistą receptora LTD₄ (CysLT₁) (URPL Rejestr produktów leczniczych).

Antagoniści receptora leukotrienowego są mniej efektywni niż wziewne kortykosteroidy, szczególnie w leczeniu zaostrzeń. Przed wypisaniem montelukastu należy wziąć pod uwagę bilans zysków i strat. Pacjenci muszą zostać ostrzeżeni o ryzyku wystąpienia zdarzeń neuropsychiatrycznych (Global Initiative for Asthma, 2023).

Od 2020 roku FDA wymaga drukowania na opakowaniu ostrzeżenia o ryzyku poważnych efektów niepożądanych związanych ze zdrowiem psychicznym. Ryzyko może

obejmować myśli i działania samobójcze. W 2020 roku FDA wydało rekomendację, aby ograniczyć użycie montelukastu tylko do leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Badania kliniczne pokazały, że leki te poprawiają kontrolę objawów astmy i zmniejszają częstość zaostrzeń. Nie są one tak efektywne jak chociażby niska dawka wziewnych kortykosteroidów, jednak mogą być wybierane przez pacjentów, szczególnie przez rodziców dzieci z astmą głównie z powodu zbyt dużych obaw związanych z użyciem kortykosteroidów. Wielką zaletą tej grupy leków jest możliwość podania doustnego, co może ułatwić stosowanie u małych dzieci (Katzung i Vanderah, 2021). Montelukast jest zarejestrowany w Polsce dla dzieci nawet od 6 miesiąca życia w formie granulatu ułatwiającego podanie (URPL Rejestr produktów leczniczych).

Niektórzy pacjenci szczególnie dobrze odpowiadają na leczenie. Jednak poza pacjentami z chorobą dróg oddechowych zaostrzaną przez niesteroidowe leki przeciwzapalne tzw. astmą aspirynową nie ma szczególnych cech, które umożliwiłyby wcześniejsze rozpoznawanie korzystnej odpowiedzi na leczenie (Katzung i Vanderah, 2021).

Około 5–10% pacjentów z astmą cierpi na „astmę aspirynową”, chorobę, która łączy objawy astmy, przewlekłego zapalenia nosa i zatok z polipami nosowym oraz reakcjami na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które działają na COX-1. U tych pacjentów już mała dawka aspiryny powoduje poważny skurcz oskrzeli, zatkany nos oraz ogólnoustrojowe objawy uwolnienia histaminy, takie jak zaczerwienienie i ból brzucha. Reakcja ta nie jest powiązana z alergią na aspirynę ani jej metabolity, w dodatku występuje przy przyjęciu również innych leków z grupy NLPZ. Astma aspirynowa prawdopodobnie wiąże się z inhibicją cyklooksygenazy, co może mieć wpływ na zmianę metabolizmu kwasu arachidonowego ze ścieżki prostaglandyn na ścieżkę leukotrienową. Dowodem na znaczenie ścieżki leukotrienowej w astmie aspirynowej był fakt, że leki te zdecydowanie zmniejszyły odpowiedź na próbę aspirynową i poprawiają codzienną kontrolę astmy (Katzung i Vanderah, 2021).

U pacjentów ze zdiagnozowaną astmą aspirynową w przypadkach, gdy zalecane jest zastosowanie NLPZ w leczeniu innych dolegliwości, można rozważyć inhibitory COX-2 z grupy koksycybów, np. etorykoksyb, celekoksyb, parekoksyb, a także paracetamol (Global Initiative for Asthma, 2023).

Leczenie ostrych ataków astmy

Pacjenci ze stosunkowo umiarkowanymi atakami astmy odpowiadają na inhalację agonistami receptorów adrenergicznych β_2 , a efekty inhalacji są tak samo efektywne jak podskórne podanie adrenaliny (Katzung i Vanderah, 2021).

Ostre, ciężkie ataki astmy wymagają często natychmiastowego leczenia w szpitalu. Bardzo ważne w takiej sytuacji jest dokładne i ciągłe monitorowanie funkcji płuc. Ciężkie ataki astmy leczone są poprzez podawanie tlenu, częste lub ciągłe inhalacje z salbutamolem oraz ogólnoustrojowe podawanie prednizonu lub metylprednizolonu (0,5 mg/kg co 6–12 godzin). Tak intensywne leczenie nie powoduje poprawy u wszystkich pacjentów, stąd muszą oni być dokładnie obserwowani pod kątem pogarszania się stanu zdrowia. Gdy powyższe działania okazują się niewystarczające, a niewydolność oddechowa się pogarsza, do ratowania życia pacjenta konieczne mogą być znieczulenie ogólne, intubacja i wentylacja mechaniczna (Katzung i Vanderah, 2021; Global Initiative for Asthma 2023).

Leki biologiczne w terapii astmy

Rezultatem lepszego poznania mechanizmów odpowiadających za patofizjologię astmy stało się opracowanie nowoczesnych leków celujących w odpowiednie ścieżki procesów zapalnych. Terapie te są ograniczone do pacjentów z ciężkimi przypadkami astmy, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe dużymi lub maksymalnymi dawkami wziewnych kortykosteroidów i LABA. Terapie celowane z użyciem przeciwciał monoklonalnych mają duże ograniczenia – wysoki koszt terapii, podanie w iniekcjach w regularnych odstępach czasu (w zależności od leku raz na kilka tygodni). Rzadko (poniżej 0,5% przypadków) po podaniu tych leków mogą wystąpić wstrząs anafilaktyczny lub inne reakcje nadwrażliwości – sprawia to jednak, że leki te muszą być podawane w miejscach z dostępem do zestawu przeciwwstrząsowego w obecności personelu medycznego. Obecnie w terapii astmy stosowane są następujące leki biologiczne:

- omalizumab – humanizowane przeciwciała monoklonalne anty IgE
- mepolizumab – humanizowane przeciwciała monoklonalne przeciw IL-5
- reslizumab – humanizowane przeciwciała monoklonalne przeciw IL-5
- benralizumab – humanizowane przeciwciała monoklonalne celujące w receptor

IL-5

- dupilumab – humanizowane przeciwciała monoklonalne celujące w receptor IL-4 α (koreceptor dla IL-4 i IL-13) (URPL Rejestr produktów leczniczych; Katzung i Vanderah, 2021).

Najnowszym zarejestrowanym do leczenia astmy lekiem biologiczny jest tezepelumab, który został dopuszczony do leczenia 17 grudnia 2021 roku przez FDA (Hoy, 2022). Tezepelumab to ludzkie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (TSLP) (ChPL produktu leczniczego Tezspire, 2023).

Brytyjski instytut NICE (National Institute for Health and Care Excellence) zajmujący się jakością świadczonych usług w systemie opieki zdrowotnej wydał rekomendacje do użycia leków biologicznych: omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu, reslizumabu, dupilumabu, a także tezepelumabu. Rekomendacje określają, w jakich typach astmy leki powinny być stosowane:

- omalizumab w leczeniu ciężkiej, odpornej astmy alergicznej
- reslizumab, mepolizumab i benralizumab w leczeniu ciężkiej astmy eozynofilowej
- dupilumab w leczeniu ciężkiej astmy ze stanem zapalnym typu 2
- tezepelumab jako terapia dodatkowa w leczeniu ciężkiej astmy u osób powyżej 12 roku życia nie dającej się kontrolować wysokimi dawkami innych leków.

W rekomendacjach NICE znaleźć można kryteria do stosowania, kontrolę efektów leczenia oraz dawkowanie tych leków. W rekomendacjach dotyczących leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej astmy z eozynofilią zaznaczono, że nie ma badań porównujących skuteczność tych leków.

Australijska organizacja zajmująca się badaniami i tworzeniem rekomendacji w leczeniu ciężkich przypadków astmy zrzeszająca naukowców z całego kraju wydała rekomendacje odnoszące się do terapii omalizumabem, mepolizumabem, dupilumabem i benralizumabem. Centre of Excellence in Severe Asthma w swoich rekomendacjach do użycia leków biologicznych dokładnie opisuje kryteria, jakie należy wziąć pod uwagę przy rozważaniu leczenia tymi lekami oraz jakie działania należy podjąć, aby ich podanie było bezpieczne dla pacjenta. Zaznacza się w nich, że stosowanie leków biologicznych ogranicza się do pacjentów, którzy nie odpowiadają na najwyższe dawki ICS i LABA.

Wytyczne GINA specyficznie odnoszące się do leczenia ciężkich i trudnych do leczenia przypadków astmy prezentują algorytm decyzyjny, który ma pomóc w decydowaniu, który lek biologiczny należy wybrać w odpowiednich, ciężkich typach astmy. Znaleźć w nich można

dokładnie wypisane czynniki prognozujące odpowiedź na leczenie odpowiednim lekiem, takie jak:

- stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu
- reakcja na alergeny
- wiek, w którym zaczęła się astma
- częstość zaostrzeń choroby w ciągu roku
- liczba eozynofili we krwi.

Zalecenia te, tak jak zalecenia NICE, zawierają wszystkie obecnie dostępne na rynku leki biologiczne. W rozważaniu leczenia lekami biologicznymi należy zwrócić szczególną uwagę na dostępność i koszty terapii, a także dokładnie zdiagnozować czynniki wpływające na brak odpowiedzi na standardowe leczenie. Leki biologiczne są lekami ostatniego rzutu.

Podsumowanie

Ostatnie zmiany w zaleceniach dotyczących farmakoterapii astmy dotyczą głównie stworzenia skuteczniejszych metod użycia istniejących już leków. Doprowadziło to do opracowania terapii SMART, w której stosuje się tylko dwa leki w jednym inhalatorze – ICS oraz LABA. W wytycznych GINA zachowano stary schemat farmakoterapii, jednak jest on bardziej skomplikowany i udowodniono jego niższą skuteczność w stosunku do terapii SMART. Na skuteczność tej terapii wpływa szereg czynników, jednak godna wyróżnienia jest prostota stosowania i dawkowania. Dowiedziono, że skomplikowany schemat przyjmowania leków negatywnie wpływa na stosowanie się pacjenta do zaleceń (*compliance* i *adherence*). Samokontrola i odpowiednie stosowanie leków przez chorego są kluczowe w terapii astmy, a niewątpliwie ułatwia to używanie tylko jednego inhalatora. Dodatkowo zakup tylko jednego inhalatora obniża koszty ponoszone przez pacjenta oraz zmniejsza ilość odpadów.

Zgodnie ze statystykami tylko ok. 10% pacjentów cierpi z powodu astmy o ciężkim nasileniu. Oznacza to, że zdecydowaną większość chorych można skutecznie kontrolować połączeniem ICS + LABA, modyfikując tylko dawkę i sposób przyjmowania (w razie potrzeby lub stale). W cięższych przypadkach astmy, gdy do kontroli objawów nie wystarcza regularne stosowanie wysokich dawek ICS + LABA, używa się leków LAMA, np. w inhalatorach z potrójnym połączeniem leków (ICS + LABA + LAMA), ale również często stosuje się ogólnoustrojowe kortykosteroidy. Wiele działań niepożądanych sprawia, że długotrwałe stosowanie doustnych kortykosteroidów jest niekorzystne dla pacjenta. Należy zatem w miarę możliwości doprowadzić do jak najszybszej redukcji dawki tych leków i – jeśli to możliwe –

do ich odstawienia. Nowoczesne leki biologiczne mogą pomóc w redukcji dawki stosowanych ogólnoustrojowo kortykosteroidów u pacjentów z odpowiednimi fenotypami astmy, leki biologiczne są obecnie lekami ostatniego rzutu.

Bibliografia

- Bleecker, E. R., Menzies-Gow, A. N., Price, D. B., Bourdin, A., Sweet, S., Martin, A. L., Alacqua, M., Tran, T. N. (2020). Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(3), 276–293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0903SO>
- Global Initiative for Asthma. (2023). *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf; <https://ginasthma.org/>
- Global Initiative for Asthma. (August 2023). *Difficult-To-Treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients*. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>; <https://ginasthma.org/>
- Hoy, S. M. (2022). Tezepelumab: First Approval. *Drugs*, 82(4), 461–468. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01679-2>
- Katzung, B. G., Vanderah, T. W. (2021). *Basic & Clinical Pharmacology* (wyd. 15). McGraw-Hill.
- Marques, L., Vale, N. (2022). Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), artykuł 14207. <https://doi.org/10.3390/ijms232214207>
- Sadreameli, S. C., Brigham, E. P., Patel, A. (2019). The Surprising Reintroduction of Primatene Mist in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(10), 1234–1236. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-164HP>
- Sobieraj, D. M., Weeda, E. R., Nguyen, E., Coleman, C. I., White, C. M., Lazarus, S. C., Blake, K. V., Lang, J. E., Baker, W. L. (2018). Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA (Journal of the American Medical Association)*, 319(14), 1485–1496. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769>
- URPL Rejestr produktów leczniczych – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestr produktów leczniczych. Pobrane 7 marca 2024 z: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- Voorham, J., Xu, X., Price, D. B., Golam, S., Davis, J., Zhi Jie Ling, J., Kerkhof, M., Ow, M., Tran, T. N. (2019). Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*, 74(2), 273–283. <https://doi.org/10.1111/all.13556>
- U.S. Food and Drug Administration. (2020). *FDA Drug Safety Communication: FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
- Watson, S. (2023). *Before You Try Over-the-Counter Asthma Medication, Read This*. HealthCentral. Asthma. <https://www.healthcentral.com/condition/asthma/over-the-counter-asthma-medications-and-inhalers>

- Centre of Excellence in Severe Asthma. (July 6, 2023). Severe Asthma toolkit. <https://toolkit.severeasthma.org.au/medications/monoclonal-antibodies/>
- ChPL produktu leczniczego Tezspire. (15 września 2023). Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, Tezspire 210 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. https://www.astrazeneca.pl/content/dam/az-pl/SPC/SPC_Tezspire_2023-09-15.pdf
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (September 3, 2019). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma Technology appraisal guidance (Reference number: TA565). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (December 8, 2021). Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation Technology appraisal guidance (Reference number: TA751). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA751/chapter/1-Recommendations>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (February 3, 2021). Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma Technology appraisal guidance (Reference number: TA671). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA671/chapter/1-Recommendations>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (April 24, 2013). Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma Technology appraisal guidance (Reference number: TA278). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/chapter/1-Guidance>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (October 4, 2017). Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma Technology appraisal guidance (Reference number: TA479). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA479/chapter/1-Recommendations>
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. (April 20, 2023). Tezepelumab for treating severe asthma Technology appraisal guidance (Reference number: TA880). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA880/chapter/1-Recommendations>