

Inhalacijski kortikosteroidi

Inhaled Corticosteroids

Damir Erceg, Davor Plavec, Mirjana Turkalj

Dječja bolnica Srebrnjak

Referentni centar MZSS RH za kliničku alergologiju djece

10000 Zagreb, Srebrnjak 100

Sažetak Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) prva su linija terapije u liječenju kronične astme. Njihovo djelovanje na različite sastavnice procesa upale pridonosi smanjenju pojave simptoma, smanjenju hiperreaktivnosti dišnih putova, smanjenju potrebe za primjenom sistemskih kortikosteroida i bolničkog liječenja, poboljšava plućnu funkciju te unapređuje kontrolu bolesti i kvalitetu života. Inhalacijski kortikosteroidi jedini su osnovni lijekovi koji smanjuju smrtnost od astme. Najdjelotvorniji su lijekovi trenutačno raspoloživi u liječenju astme. Brojne studije potvrđuju njihov dugotrajni učinak u kontroli astme u djece i odraslih. ICS se razlikuju po svojim farmakokinetičkim i farmakodinamskim karakteristikama te po jakosti. Klinička dobrobit ovih pripravaka uvelike nadilazi rizik od njihovih nuspojava. Potrebni su redoviti kontrolni pregledi za ranu detekciju eventualnih nuspojava.

Ključne riječi: inhalacijski kortikosteroidi, jakost, djelotvornost, neškodljivost

Summary Inhaled corticosteroids (ICS) are the first line treatment in chronic asthma. The broad action of ICSs on the inflammatory process may account for their efficacy. Their clinical effects include reduction in severity of symptoms, diminished airway hyperresponsiveness, prevention of exacerbations, reduction in systemic corticosteroid courses and hospitalizations, and improvement in lung function tests, asthma control and quality of life. The ICSs are the only long-term controllers associated with a reduction in the risk of dying from asthma. They are the most effective drugs currently available in asthma treatment. Numerous studies proved their long lasting effects in asthma control in adults and children. Inhaled glucocorticoids manifest different pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics as well as potency. The clinical benefits of these agents by far surpass their side effects. Clinical follow-up is essential for the early detection of side effects.

Key words: inhaled corticosteroids, potency, efficacy, safety

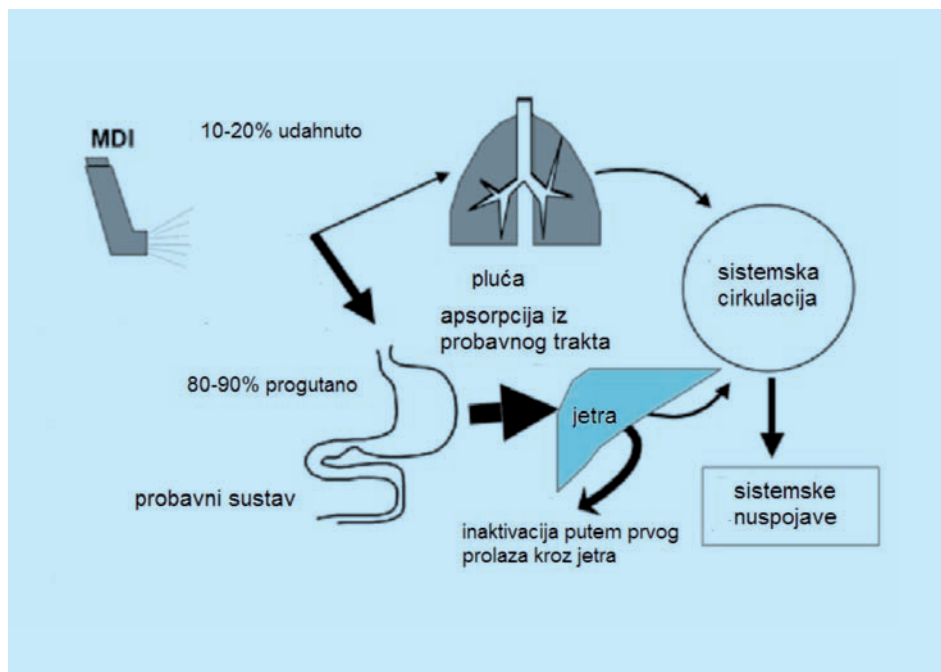
Ubrzo nakon njihova otkrića, sredinom prošlog stoljeća, kortikosteroidi su se počeli uspješno rabiti u liječenju astme. Njihova dugotrajna primjena, često potrebna u tezim trajnim kroničnim bolestima, bila je limitirana nuspojavama. To je potaknulo razvoj inhalacijskih oblika s idejom snažnijeg lokalnog djelovanja u plućima uz manje sistemskih nuspojava. Inicijalni pokušaj inhalacijske primjene deksametazona pokazao se neuspješnim zbog slaboga topičkog učinka i neadekvatnog metaboliziranja u jetri (1). Problem je u znatnoj mjeri riješen sintezom beklometazona, budezonida i flutikazona, pripravaka koje karakterizira visoka razina metaboliziranja pri prvom prolasku kroz jetra (slika 1) (1). Na temelju tog svojstva te uz brojna poboljšanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava inhalacijski kortikosteroidi (ICS) danas su najdjelotvorniji protuupalni lijekovi za liječenje trajne astme (1-4). Djelotvornost niskih do umjereno visokih doza ICS-a značajno nadilazi štetu mogućih nuspojava (4). ICS su djelotvorniji od ostalih osnovnih lijekova u svim aspektima kontrole astme, poboljšanju simptoma i plućne funkcije te smanjenju bronhalne hiperreaktivnosti. Oni su jedini temeljni lijekovi koji dugotrajnom uporabom smanjuju rizik od smrti zbog astme (5).

Danas je na tržištu, uključujući i hrvatsko (tablica 1) (6-8), velik broj pripravaka ove skupine lijekova. Cilj je ovog pregleda prikazati njihove najvažnije karakteristike i razlike. Smatramo da je poznavanje ovih podataka važno za racionalan terapijski odabir.

Molekularni mehanizmi djelovanja kortikosteroida

Steroidi su lipofilne molekule, brzo prolaze kroz staničnu membranu i ulaze u citoplazmu gdje se vežu za glukokortikoidni receptor. Ovaj receptor pronađen je u različitim tipovima stanica čime se tumači širok raspon djelovanja kortikosteroida. Nastali kompleks glukokortikoida i receptora ulazi u staničnu jezgru gdje djeluje kao transkripcijski čimbenik vežući specifične prepoznate sekvence na DNK u promotorskoj regiji gena osjetljivog na kortikosteroid (1, 9, 10). Ova interakcija s DNK vodi do ciljane genske aktivacije ili supresije.

Promjene u genskoj transkripciji rezultiraju promjenom



Slika 1. Farmakokinetika inhalacijskih kortikosteroida (ICS). 80-90% doze ICS-a primijenjenog s pomoću raspršivača fiksnih doza (MDI) proguta se i većim dijelom metabolizira u jetri. Manji dio frakcije prelazi u sistemsku cirkulaciju. 10-20% doze lijeka dolazi u pluća (izuzetak je MDI preparat beklometazona kod kojeg oko 50% prelazi u pluća), zatim izravno u sistemsku cirkulaciju. Ovaj manji dio proporcionalno više pridonosi sistemskim nuspojavama.

Tablica 1. Inhalacijski kortikosteroidi dostupni na hrvatskom tržištu kao mono ili kombinacijski pripravci (7, 8)

Monoterapija	
Aktivna tvar	Doze (µg)
flutikazon	50, 100, 125, 250, 500
budezonid	100, 200
ciklezonid	80, 160, 320
beklometazon	100, 200
Kombinacijska terapija	
Aktivne tvari	Doze
flutikazon + salmeterol	50+25, 250+25, 100+50, 250+25, 500+50
budezonid + formoterol	80+4,5, 160+4,5, 320+9
beklometazon + formoterol*	100+6

*kombinacija registrirana za primjenu samo u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB-u)

sinteze specifične glasničke RNK (mRNK), s posljedičnom promjenom razine različitih proteina (lipokortin 1, endonukleaze, neutralne endopeptidaze, beta-adrenoreceptori, citokini). Smanjena sinteza proupalnih citokina, kao rezultat snižene transkripcije, vjerojatno je temelj protuupalnog djelovanja kortikosteroida u astmi (9, 10).

Citokini također djeluju na stanice mijenjanjem genske transkripcije. Njihova interakcija s receptorima na staničnoj površini vodi do aktivacije transkripcijskih čimbenika nuklearnog čimbenika kappa B (NF-KB) i aktivacijskog proteina (AP-1). Navedeni čimbenici potom se u jezgri vežu za DNK slično kako se i glukokortikoidi vežu na glukokortiko-

idni receptor te tako utječu na nastajanje mRNK i proupalnih proteina. Kompleks glukokortikoid-receptor može biti u interakciji s AP-1 i NF-KB u jezgri te tako prevenirati njihov učinak kao transkripcijskih čimbenika blokirajući djelovanje citokina na stanicu. Vjeruje se da je ova proteinska interakcija odgovorna za protuupalne učinke glukokortikoida u astmi, prije nego vezanje kompleksa glukokortikoid-receptor za DNK. NF-KB i AP-1 posreduju kronične upalne učinke i njihova inaktivacija prekida proces. Nadalje, tu su i mehanizmi glukokortikoidnog djelovanja. Dokazano je da deksametazon stimulira nastajanje I kappa B alfa (IκBa), proteina koji se veže s NF-kB u citoplazmi i tako prevencira njegovu translokaciju u jezgri. Kortikosteroidi inhibiraju transkripciju različitih citokina i kemokina relevantnih u astmi, kao što su IL-1β, TNF-α, GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-8 i eotaksin (10). Smanjenje translokacije NF-kB vodi smanjenom oslobađanju citokina i kemokina, kao i smanjenju ukupnog upalnog odgovora. Kortikosteroidi također povećavaju sintezu beta-receptora i utječu na regulaciju beta-receptora u bolesnika koji primaju beta-agoniste.

Djelotvornost kortikosteroidne terapije u astmi rezultat je različitih učinaka na celularnom nivou, sa zajedničkim imunosupresivnim učincima na upalne procese.

Relativna jakost inhalacijskih kortikosteroida

Kemijske promjene osnovne steroidne molekule uzrokuju promjenu jakosti najčešće mjerenu afinitetom vezanja za glukokortikoidni receptor. Relativni afinitet vezanja pojedinog ICS-a, u odnosu prema deksametazonu, prikazan je u tablici 3. (2, 11-20). Relativni afinitet vezanja ne treba sma-

trati apsolutnom odrednicom jakosti lijeka. Neki spojevi imaju vrlo visok afinitet vezanja, a nisu djelotvorni. Funkcionalna aktivnost može se procijeniti na temelju stimulacije i supresije aktiviranih gena (21, 22). Relativni afinitet vezanja korelira s relativnom jakosti u dobro kontroliranim kliničkim studijama (23). Iz relativne jakosti nekih supstancija koje djeluju kao prolijekovi (beklometazon dipropionat, ciklezonid) vidljivo je da njihovi aktivni metaboliti osiguravaju većinu, ako ne i ukupnu, kliničku djelotvornost.

Jakost ne utječe na terapijski indeks (topička djelotvornost u odnosu prema sistemskom djelovanju), dok se razlike u djelotvornosti jednostavno izbjegavaju primjenom ekvipotentnih doza lijekova (4, 11-20) prikazanih u tablici 2. Najvažnije odrednice relativne usporedivosti doza jesu jakost i dostupnost lijeka u plućima primljenog uz pomoć inhalacijskog uređaja (1, 2). Karakteristike idealnog testa za mjerenje kliničke jakosti bile bi: dovoljna osjetljivost za mjerenje stupnja upale ili prepoznavanje razlika dobivenih primjenom dvostruke doze lijeka u istim uvjetima (24-27). Nažalost, takav test za sada ne postoji. Standardne mjere djelotvornosti kao što su poboljšanje plućne funkcije i smanjenje rizika od pogoršanja astme, nisu dovoljno osjetljive za razlikovanje podvostručenja doze određenog inhalacijskog kortikosteroida uz uporabu istog uređaja za primjenu lijeka. Svaki uređaj za primjenu inhalacijskog oblika lijeka (MDI engl. *metered dose inhaler*; raspršivač fiksnih doza, DPI engl. *dry powder inhaler*; raspršivač suhih doza, nebulizator) dodatno varira u količini lijeka dostupnog u plućima, a postoje i varijacije kod primjene istog uređaja vezane uz bolesnika (28-30).

Dodatak komorice uz raspršivač fiksnih doza te uporaba maske uz nebulizator značajno mijenjaju dostupnost lijeka

(28-30). Klinički usporedive doze navedene u tablici 2. zasnivaju se na velikim komparativnim kliničkim studijama.

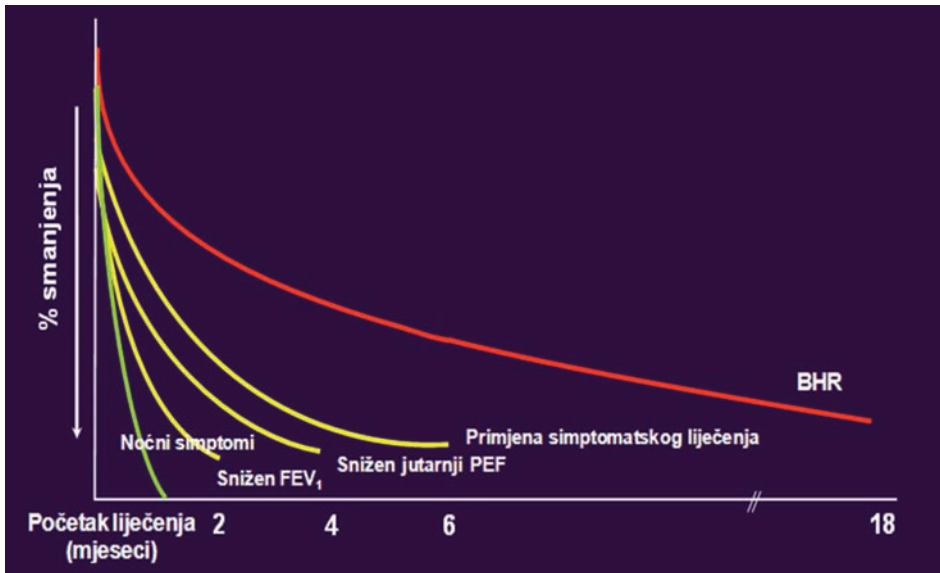
Prema nekim autorima standardne mjere kao što su poboljšanje plućne funkcije, skor simptoma te prevencija pogoršanja nisu dovoljno osjetljive da bi odredile stvarnu razliku u jakosti među inhalacijskim kortikosteroidima. Druge mjere kao što su poboljšanje bronhalne hiperreaktivnosti (metakolinski test) ili AMP (adenozin monofosfatni test) ili biomarkeri upale dišnih putova kao izdahnuti NO, eozinofili u sputumu pozicionirani su kao osjetljiviji markeri odgovora inhalacijskih kortikosteroida (31-33). Ponašanje ovih markera na promjenu doza inhalacijskih kortikosteroida do sada nije potpuno razjašnjeno (34), inhalacijski kortikosteroidi proizvode brz odgovor u ovim mjeranjima, tako da bi one mogle biti korisne za kratkotrajne studije probira pri određivanju inicijalnih doza te za usporedbe između lijekova u ovoj skupini (6, 31-35). Mjerenje bronhalne reaktivnosti ne bilježi brze promjene, ali se ona poboljšava tijekom primjene inhalacijskih kortikosteroida (slika 2). Uporaba više različitih markera djelotvornosti prikladniji je pristup budući da oni mjere različite aspekte upalnog odgovora. Osjetljivi markeri sistemskog djelovanja, kao primjerice kratkotrajni rast, 24-satni slobodni kortizol u urinu te površina ispod krivulje (AUC 0-24) za serumski kortizol i serumski osteokalcin, upotrijebljeni su za usporedbu jakosti inhalacijskih kortikosteroida (28, 36). Međutim ovi učinci umnogome ovise o razlikama u bioraspoloživosti između upotrebljivanih uređaja za primjenu lijeka, kao i o farmakokinetičkim razlikama između preparata inhalacijskih kortikosteroida te nisu prikladni za procjenu relativne jakosti, ali mogu biti korisni za određivanje relativne sistemske raspoloživosti. FDA u skorije vrijeme pri-

Tablica 2. Klinički ekvipotentne doze inhalacijskih kortikosteroida

Lijek	Usporedne dnevne doze (µg) (4)					
	Niske		Umjerene		Visoke	
	Djeca	Odrasli	Djeca	Odrasli	Djeca	Odrasli
Beklometazon dipropionat						
HFA-MDI	80-160	80-240	>160-320	>240-480	>320	>480
Budezonid						
DPI	180-400	200-600	>400-800	>600-1200	>800	>1200
nebulizator	500	UK	1000	UK	2000	UK
Ciklezonid^b						
HFA-MDI	80-160	160-320	>160-320	>320-640	>320	>640
Flutikazon propionat						
HFA-MDI	88-176	88-264	>176-352	264-440	>352	>440
DPI	100-200	100-300	>200-400	300-500	>400	>500
Mometazon furoat^c						
DPI	110	220	220-440	440	>440	>440

Legenda: CFC-MDI = raspršivač fiksnih doza s klorofluorouglikom; DPI = raspršivač sa sublimiranim prahom; HFA-MDI = raspršivač fiksnih doza s hidrofluoroalkanom; MDI = raspršivač fiksnih doza; N = nepoznato

^aDjeca u dobi od 5 do 11 godina, ^bPodaci na temelju komparativnih kliničkih studija s flutikazon propionatom, budezonidom i ciklezonidom (2), ^cPodaci bazirani na odobrenju za primjenu kod djece u dobi od 4 do 11 godina i komparativnim kliničkim studijama s flutikazon propionatom, beklometazon dipropionatom i budezonidom (2)



Slika 2. Pokazatelji učinka inhalacijskih kortikosteroida. Legenda: FEV₁ (engl. Forced expiratory flow, forsirani izdisajni protok u 1. sekundi), PEF (engl. Peak Expiratory Flow, vršni izdisajni protok), BHR (bronhalna hiperreaktivnost). Adaptirano prema: Woolcock A. Clin Exp Allergy Rev 2001;62-64.

hvaća studije određivanja slobodnog kortizola u urinu kao markera relativne sistemske raspoloživosti inhalacijskih kortikosteroida.

Uređaji za primjenu inhalacijskog oblika lijeka

Količina lijeka u plućima bolesnika ovisi o uređaju za primjenu inhalacijskog oblika lijeka, kao i o samoj tehnici primjene lijeka (6, 30). Neke od promjena u novijim smjernicama bazirane su na primjenama novijih uređaja za primjenu inhalacijskog lijeka. Klinički usporedive doze svih fiksnih raspršivača (MDI-ja) bazirane su na njihovoj uporabi bez komorice za udisanje, s izuzetkom MDI-ja za flutikazon u djece u dobi od 0 do 4 godine. Uporaba komorica može promijeniti sistemske raspoloživosti inhalacijskih kortikosteroida u dovoljnoj mjeri da se ta promjena odrazi na terapijski indeks (28-30).

Farmakokinetičke razlike

Farmakokinetičke razlike inhalacijskih kortikosteroida određene su njihovim relativnim topičkim omjerom u odnosu prema sistemskom djelovanju, tj. terapijskim indeksom. Čimbenici koji povećavaju terapijski indeks jesu sniženje oralne apsorpcije, zadržavanje u plućima, kao i brzi sistemski klirens kada je lijek već prisutan u sistemskoj cirkulaciji (17-20).

U skorije vrijeme utvrđeno je da visoki potencijal vezanja za plazmatske proteine isto tako povećava terapijski indeks (9, 19, 20). Farmakokinetičke razlike između inhalacijskih kortikosteroida dane su u tablici 3. Prvi preparati primjenjivani putem CFC-MDI uređaja većinu lijeka deponirali su u orofarinksu (70-80%), koja je zatim progutana. Smanjenje oralne raspoloživosti uz nižu apsorpciju ili smanjen

prvi prolaz kroz jetra značajno su povećavali terapijski indeks prvog inhalacijskog kortikosteroida dostupnog na tržištu, beklometazona. Usporedbe radi, oralna bioraspoloživost beklometazona je 100%. Noviji inhalacijski kortikosteroidi kao budezonid i flutikazon propionat imaju još nižu oralnu bioraspoloživost, što nadalje povećava njihov terapijski indeks. Razlika u terapijskom indeksu između beklometazon dipropionata i budezonida može biti prevladana s pomoću komorice koja reducira orofaringalnu depoziciju (15, 28, 37). Novi inhalacijski kortikosteroidi imaju veoma nisku oralnu bioraspoloživost slično flutikazon propionatu (tablica 2) (11, 14).

Zadržavanje inhalacijskih kortikosteroida u plućima može biti potpomognuto distribucijom u liofilno tkivo pluća te sporom apsorpcijom u sistemske cirkulaciju, rezultirajući produženim pojavnim eliminacijskim poluživotom u odnosu prema intravenskoj primjeni (15, 17). Drugi mogući mehanizmi za produljeno zadržavanje u plućima jesu intracelularna esterifikacija masnih kiselina s inhalacijskim kortikosteroidima koji imaju hidroksilnu skupinu na poziciji ugljika 21 (npr. budezonid, dezciklezonid) (17, 20). Premda je esterifikacija masnih kiselina dokazana u *in vivo* i *in vitro* istraživanjima, nije potvrđeno da povećava terapijski indeks ili produljuje djelovanje lijekova koji podliježu esterifikaciji (17, 20, 38).

Unatoč hipotezi da lijekovi s visokim afinitetom vezanja za plazmu mogu promijeniti tkivnu distribuciju te tako povećati terapijski indeks, raspoloživi je podaci ne potvrđuju (6, 14, 39). Mometazon furoat, jedan od dva inhalacijska steroida s najvišim afinitetom vezanja za proteine plazme (tablica 3) nije pokazao poboljšanje terapijskog indeksa u odnosu prema flutikazonu, lijeku sa sličnim farmakokinetičkim profilom (14, 40). Nadalje, relativno visoki kapacitet vezanja za proteine plazme ne utječe na smanjenje volumena distribucije i sistemskog klirensa mometazona i dezciklezonida koji su visoki (9, 14).

Sistemski klirens i bioraspoloživost glavne su odrednice si-

Tablica 3. Farmakodinamske/farmakokinetičke karakteristike inhalacijskih kortikosteroida (2, 11-20)

Lijek	Afinitet vezanja za receptor ^a	Raspodjela u plućima (%)	Veza-nje za protei-ne (%)	Oralna bio-raspoloživost (%)	Sistemska klirens (L/h)	Volumen distribu-cije (L)	Poluživot (h)	
							iv.	Inhalacijski
beklometazon dipropionat/17-monopropionat ^b	0,4/13,5	50-60	87	20/40	150/120	20/424	0,5/2,7	N/2,7
budezonid	9,4	15-30 ^c	88	11	84	280	2,8	2,0
ciklezonid/dezciklesonid ^b	0,12/12,0	50	99/99	< 1 < 1	152/228	207/897	0,36/3,4	0,5/4,8
flutikazon propionat	18	20 ^c	90	≤ 1	66	318-859	7,8	14,4
mometazon furoat	23 ^d	11 ^d	99	< 1	53	152	5,0	N

Legenda: iv. - intravenski; N - nepoznato

^a Afiniteti vezanja za receptor izraženi su prema deksametazonu; njegov je afinitet 1.

^b Beklometazon dipropionat i ciklezonid prolijekovi su koji se aktiviraju u plućima u svoje aktivne metabolite beklometazon 17-monopropionat odnosno dezciklezonid.

^c Ovo su vrijednosti za DPI. Sve su druge vrijednosti za HFA-MDI-preparate u idealnim uvjetima u starije djece i odraslih. Količina oslobođene doze varira od bolesnika do bolesnika. Kod flutikazon propionata raspršivača fiksne doze dostupno je 15% lijeka, dok je kod budezonid inhalacijske suspenzije dostupno 5-8% lijeka ovisno o nebulizatoru. (DPI - raspršivač subih oblika; HFA-MDI - raspršivač fiksne doze s hidroksifluoroalkanom)

^d Mometazon furoat ispitivan je u drugome receptornom sustavu. Vrijednost procijenjena prema vrijednostima za beklometazon dipropionat, triamcinolon acetonid i flutikazon propionat u tom sustavu.

stemskog izlaganja lijeku. Svi raspoloživi inhalacijski kortikosteroidi prolaze snažnu pregradnju u jetrima, primarno preko enzima CYP3A4, uz visoku jetrenu ekstrakciju (17, 20).

Klinička primjena

Četiri pregledna članka pokazuju da beklometazon, budezonid, flutikazon i ciklezonid iskazuju značajno poboljšanje plućne funkcije, mjereno FEV₁ i PEF-om, manju učestalost pogoršanja, poboljšanje simptoma te smanjenu potrebu za beta-agonistima (41-44).

Klinički je odgovor na terapiju kortikosteroidima odgođen, što je vidljivo na slici 2. U većine bolesnika dolazi do poboljšanja simptoma u prva dva tjedna, s tim da se maksimalno poboljšanje postiže za 4-8 tjedana. Poboljšanje plućne funkcije počinje nakon 1-2 tjedna terapije, dok se plato postiže obično nakon 4 tjedna, uz dodatno blago poboljšanje nakon 6-8 tjedana. Za poboljšanje bronhalne hiperaktivnosti potrebna su 2-3 tjedna, obično uz postizanje maksimuma u periodu od 1 do 3 mjeseca, dok je kadkad potrebno i više od godine dana da bi se postiglo poboljšanje (45). Većina od ovih poboljšanja javlja se prilikom primjene niskih do umjerenih doza, uz veliku varijabilnost odgovora, dok se u 10-20% bolesnika ne postiže poboljšanje plućne funkcije ili bronhalne hiperaktivnosti. Maksimalno sniženje FeNO-a javlja se unutar tjedan dana, dok se u slučaju prestanka terapije vrijednosti FeNO-a vraćaju na ishodišne u roku od 1 do 2 tjedna (46).

Manjkavost kliničkih studija

Klinički usporedne doze temeljene su na djelotvornosti iskazanoj u kliničkim studijama. Navedene studije nisu bile postavljene kako bi analizirale terapijski indeks inhalacijskih kortikosteroida. Malen broj studija postavljen je s ciljem procjene relativnoga terapijskog indeksa. Uglavnom su bile kratkog trajanja, uz uporabu surogatnih markera u odnosu prema studijama koje su mjerile kliničke ishode (34, 35, 46, 47). Omjer doze i učinka nije proporcionalan te tako otežava procjenu podvostručenja doza (24, 25, 34). Centralna klinička ispitivanja u registracijskoj dokumentaciji nisu dizajnirana na način da se ustanovi mogu li bolesnici koji nisu odgovarajuće reagirali na nižu dozu ostvariti kontrolu povišenjem doze. Svako kliničko ispitivanje pokrenuto je zasebno za svaku dozu, s različito postavljenim ulaznim kriterijima. U danim uvjetima teško je reći bi li bolesnici liječeni visokim dozama bili prikladno kontrolirani nižim dozama, kao i bi li bolesnici s neodgovarajućom kontrolom na nižim dozama bili dobro kontrolirani primjenom viših doza. Najbolje dizajnirane studije koje su procjenjivale omjer doze i učinka jesu poredbene studije ispitivanja rastućih doza inhalacijskih kortikosteroida uz dodatak dugodjelujućih beta-2-agonista (26, 48-50). Studije koje su pratile prevenciju pogoršanja jasno su pokazale značajno smanjenje učestalosti pogoršanja kada se doze inhalacijskih kortikosteroida učesterostruče prema početnoj dozi (48-50).

Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) imaju manje nuspojave nego oralni kortikosteroidi i njihova je uloga u liječenju astme neosporna. Međutim kroz literaturu se provlače određene dvojbe, posebice ako se govori o uporabi u dugom periodu, kod mladih i kod starijih osoba. Neškodljivost ICS-a ispitivana je od njihova uvođenja u terapiju astme prije više od 30 godina (51-56).

Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida možemo podijeliti na lokalne i sistemske. Ovom ćemo se prilikom osvrnuti i na najčešće razloge za zabrinutost bolesnika prilikom uzimanja ovih lijekova, kao i na koji način možemo smanjiti rizik od nastanka nuspojava.

Nakon primjene inhalacijskih kortikosteroida mogu se javiti lokalne nuspojave u području usta, ždrijela i grkljana (orofaringalna kandidijaza, promuklost). Učestalost promjena ovisi o dozi, frekvenciji uzimanja lijeka te uređaju za primjenu inhalacijskih kortikosteroida koji se rabi (tablica 4).

Tablica 4. Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida

Lokalne nuspojave	Sistemske nuspojave
promuklost	supresija rada nadbubrežne žlijezde
orofaringalna kandidijaza	osteoporozna i prijelomi kostiju
kašalj	kožne promjene
iritacija grla	plućne infekcije
	katarakta
	usporenje rasta kod djece

Sistemske nuspojave inhalacijskih kortikosteroida uzrokovane su njihovom apsorpcijom iz sistemske cirkulacije. Sudbina inhalacijskih kortikosteroida u tijelu prikazana je na slici 1.

Među sistemskim nuspojavama izdvajamo zastoj rasta u djece. Ovdje je važno reći da astma kao kronična bolest može i sama izazvati zastoj rasta, kao i povremena uporaba oralnih kortikosteroida. Liječenje inhalacijskim kortikosteroidima u pojedinim studijama kratkog trajanja prateći osjetljivim metodama mjerenja (knemometrija – mjerenje rasta noge) imalo je za posljedicu prolazno usporenje rasta. Međutim je odnos između knemometrije i učinka na krajnju visinu nepouzdan. To su najbolje pokazale studije u kojima je krajnja visina bolesnika koji su bili na terapiji in-

halacijskim kortikosteroidima bila jednaka kao u osoba koje nisu imale astmu (57, 58).

Podaci dobiveni u randomiziranim kliničkim studijama putokaz su nam u donošenju kliničkih odluka. Međutim ne i jedini. Na odluku mogu utjecati i rezultati dobiveni u uvjetima stvarnog života. U jednom od takvih ispitivanja pokazalo se da tijekom višegodišnjeg praćenja kod pretpubertetske populacije (u koje se prema preporukama ispituje rast u kliničkim studijama), inhalacijski kortikosteroidi nisu utjecali na brzinu rasta u uvjetima stvarnog života (59). Stoga mislimo da je strah od propisivanja ICS-a niskih i umjerenih doza bezrazložan. Potreban je samo oprez uz redovite kontrole, na kojima se terapija prilagođava stupnju kontrole bolesti.

U svrhu smanjivanja rizika od nastanka sistemskih nuspojava primjenjuju se ove mjere:

- snižavanje doze do najniže moguće potrebne za kontrolu bolesti;
- podizanje učestalosti uzimanja lijeka dok snižavamo dnevnu dozu;
- optimiziranje suradljivosti;
- optimiziranje primjene lijeka (uporaba komorice u odraslih, komorice i maske u djece);
- evaluacija i liječenje kompliciranih oblika astme;
- primjena nefarmakoloških mjera (npr. kontrola okoliša).

Interakcije lijekova

Lijekovi koji inhibiraju citokrom P450 3A4 (CYP450 3A4) poput ketokonazola, itrakonazola ili ritonavira primjerice, interagiraju s metabolizmom inhalacijskih kortikosteroida, posebice budezonida, ciklezonida, flutikazona (6, 60). Interakcije su najčešće vezane uz porast oralne bioraspoloživosti pogođene u većoj mjeri u odnosu prema sistemske eliminaciji.

Zaključak

ICS su djelotvorni topički protuupalni lijekovi u liječenju astme. Ova grupa lijekova ima minimalne nuspojave, posebice ako su primijenjeni u niskim i srednjim dozama. Ekvivalentne doze omogućuju kliničarima usporedbu na osnovi podataka iz komparativnih kliničkih ispitivanja. Farmakokinetičke razlike koje mogu unaprijediti terapijski indeks ovih lijekova tek trebaju biti potvrđene u usporednim kliničkim ispitivanjima.

Literatura

- PEDERSEN S, O'BYRNE P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(39 Suppl.):1-34.
- KELLY HW. Comparison of Inhaled Corticosteroids: An Update. *The Annals of Pharmacotherapy* 2009;43:519-27.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. Dostupno: <http://www.ginasthma.org/>. (accessed 2011 Oct 31).
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Full report of the Expert Panel: guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-3) 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma (accessed 2011 Oct 31).
- SUISS S, ERNST P, BENAYOUN S i sur. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Full report of the Expert Panel: guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-2) 1997. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma (accessed 2011 Oct 31).
- FRANCETIĆ I. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada 2010:642-7.
- BENCARIĆ L. Registar lijekova u Hrvatskoj, 54/2011.
- RIZZOM C, SOLE D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(Suppl 5):S198-205.
- BARNES PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanism. *Clin Sci* 1998;94:557-72.
- DEEKS ED, PERRY CM. Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs* 2008;68:1741-70.
- HARDING SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med*. 1990;84 Suppl. A:25-9.
- RYRFELDT A, ANDERSSON P, EDSBAECKER S i sur. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1982;122:86.
- SHARPE M, JARVIS B. Inhaled mometasone furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs* 2001;61:1325-50.
- KELLY HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998;32:220-32.
- WINKLER J, HOCHHAUS G, DERENDORF H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:356-63.
- KELLY HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:326-34.
- HÜBNER M, HOCHHAUS G, DERENDORF H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:469-88.
- ROSSI GA, CERASOLI F, CAZZOLA M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:23-35.
- DERENDORF H, NAVE R, DROLLMAN A, CERASOLI F, WURST W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28:1042-50.
- SMITH CL, KREUTNER W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1998;48:956-60.
- JAFFUEL D, DEMOLY P, GOUGAT C i sur. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:57-63.
- ADAMS N, BESTALL JM, LASSERSON TJ i sur. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002310.
- MASOLI M, WEATHERALL M, HOLT S i sur. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:902-7.
- MASOLI M, HOLT S, WEATHERALL M i sur. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2004;23:552-8.
- O'BYRNE PM, BARNES PJ, RODRIGUEZ-ROISIN R i sur. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
- NATHAN RA, NOLOP KB, CUSS FM i sur. A comparison of double-strength beclomethasone dipropionate (84 µg) MDI with beclomethasone dipropionate (42 µg) MDI in the treatment of asthma. *Chest* 1997;112:34-9.
- MARTIN RJ, SZEFLER SJ, CHINCHILLI VM i sur. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1377-83.
- THORSSON L, EDSBÄCKER S, KÄLLÉN A i sur. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:529-38.
- DOLOVICH MA, MacINTYRE NR, DHAND R i sur. Consensus Conference on Aerosols and Delivery Devices. *Respir Care* 2000;45:588-776.
- KANNIESS F, RICHTER K, BOHME S i sur. Effect of inhaled ciclesonide on airway responsiveness to inhaled AMP, the composition of induced sputum and exhaled nitric oxide in patients with mild asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:141-7.
- LIPWORTH BJ, SIMS EJ, DAS SK i sur. Dose-response comparison of budesonide dry powder inhalers using adenosine monophosphate bronchial challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:675-81.
- SILKOFF PE, McCLEAN P, SPINO M i sur. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;119:1322-8.
- SZEFLER SJ, MARTIN RJ, KING TS i sur. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
- PHILLIPS K, OBORNE J, HARRISON TW i sur. Use of sequential quadrupling dose regimens to study efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Thorax* 2004;59:21-5.
- WALES D, MAKKER H, KANE J i sur. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1999;115:1278-84.

37. KELLY HW. Potential adverse effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
38. Van den BRINK KI, BOORSMA M, STAAL-van den BREKEL AJ i sur. Evidence of the in vivo esterification of budesonide in human airways. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:27-35.
39. PEDERSEN S, GARCIA GARCIA ML, MANJRA A i sur. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:954-61.
40. FARDON TC, LEE DKC, HAGGART K i sur. Adrenal suppression with dry powder formulations of fluticasone propionate and mometasone furoate. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:960-6.
41. ADAMS NP, BESTALL JC, MALOUF R i sur. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. U: The Cochrane library. Issue 1. Chichester, UK: Wiley; 2005.
42. ADAMS NP, BESTALL JC, JONES PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults, The Cochrane library. Issue 4. Wiley, Chichester, UK; 1999.
43. ADAMS NP, BESTALL JC, LASSERSON TJ i sur. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. U: The Cochrane library. Issue 3. Chichester, UK: Wiley; 2005.
44. MANNING P, GIBSON PG, LASSERSON TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children, The Cochrane library. Issue 2. Wiley, Chichester, UK; 2008.
45. STOLOFF SS, KELLY HW. Updates of the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4):337-44.
46. DEROM E, VAN DE VELDE; MARISSSENS S i sur. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5-monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:328-36.
47. LEE DKC, FARDON TC, BATES CE i sur. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate asthma. *Chest* 2005;127:851-60.
48. PAUWELS RA, LOFDAHL CG, POSTMA DS i sur. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) international study group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
49. BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J i sur. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
50. O'BYRNE PM, BiSGAARD H, GODARD PP i sur. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
51. BARNES PJ, PEDERSEN S, BUSSE WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1.
52. GEDDES DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992;47:404.
53. TOOGOOD JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S89.
54. NIETO A, MAZON A, PAMIES R i sur. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med* 2007;167:2047.
55. CAMARGO CA Jr, BARR RG, CHEN R i sur. Prospective study of inhaled corticosteroid use, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in asthmatic women. *Chest* 2008;134:546.
56. LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941.
57. AGERTOFT L, PEDERSEN S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064.
58. SILVERSTEIN MD, YUNGINGER JW, REED CE i sur. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466.
59. NENADIC N, ERCEG D, PLAVEC D i sur. Influence of corticosteroid therapy on growth velocity in prepubertal children with asthma a real life study. 29th EAACI, London 2010.
60. Drug Interactions with Simvastatin. *The Medical Letter* 2008;50(1297):83.

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. Damir Erceg, dr. med.
Dječja bolnica Srebrnjak
10000 Zagreb, Srebrnjak 100

Primljeno/Received:

17. 11. 2011.
November 17, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

1. 12. 2011.
December 1, 2011