

Opieka farmaceutyczna w astmie

Pharmaceutical care for asthma patients

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytet Medyczny Poznań

Streszczenie

Celem opieki farmaceutycznej nad pacjentem z astmą jest nadzór nad bezpieczeństwem terapii w oparciu o dobrze przeprowadzony wywiad z chorym. Ponieważ astma jest chorobą przewlekłą i wymaga często bardzo złożonego leczenia, podstawową rolą farmaceuty jest udzielenie porady co do prawidłowego sposobu przyjmowania leków kontrolujących chorobę oraz stosowanych doraźnie. Pacjent w aptece powinien otrzymać informacje dotyczące konieczności przestrzegania zaleceń lekarskich, działania poszczególnych leków, rozpoznawania i zapobiegania ich efektem niepożądanym. Bardzo ważna jest także rola farmaceuty w stymulowaniu pacjenta do prowadzenia samokontroli i działań profilaktycznych w astmie. (*Farm Współ* 2016; 9: 25-32)

Słowa kluczowe: astma, opieka farmaceutyczna

Summary

The aim of pharmaceutical care provided to a patient suffering from asthma is to supervise safety of the therapy based on a well-prepared medical history. As asthma is a chronic disease and often requires a very complex therapy, the pharmacist's primary role is to give advice concerning appropriate administration of drugs controlling the disease and applied in emergency situations. The pharmacist should tell the patient about the need to follow medical recommendations, give information about the effect of individual drugs, how to identify and prevent adverse reactions. It is also very important that the pharmacist should stimulate the patient's self-control and prophylaxis in asthma. (*Farm Współ* 2016; 9: 25-32)

Keywords: asthma, pharmaceutical care

Najważniejszym celem opieki farmaceutycznej jest zapewnienie bezpieczeństwa prowadzonej u pacjenta farmakoterapii. Jest to możliwe poprzez przeprowadzenie dokładnego wywiadu, który powinien uwzględniać pytania dotyczące wszystkich przyjmowanych leków i suplementów diety oraz chorób współistniejących. W ten sposób farmaceuta może ocenić potencjalne interakcje lek-lek oraz lek-choroba, a także ryzyko działań niepożądanych. Temat interakcji lekowych jest szeroko omawiany, jednak wpływ chorób na efektywność leczenia jest nadal mało poznany i wymaga przeprowadzenia jeszcze wielu badań klinicznych z udziałem pacjentów. Kompleksowa opieka farmaceutyczna jest szczególnie istotna u pacjentów z chorobami

przewlekłymi, które wymagają polipragmazji i leczenia niekiedy do końca życia. Przykładem takiej choroby jest astma. Liczne badania wykazują korzystny wpływ współpracy pacjentów z farmaceutami na przebieg choroby i lepszą jakość ich życia [1-3].

Astma jest chorobą charakteryzującą się przewlekłym stanem zapalnym w obrębie dróg oddechowych, który prowadzi do ich remodelingu (przebudowy) oraz napadową dusznością w wyniku (odwracalnej) obturacji oskrzeli. W zależności od czynnika wywołującego astmę chorobę możemy podzielić na alergiczną (ang. extrinsic asthma), niealergiczną (ang. intrinsic asthma) oraz o złożonej etiologii (tabela I). Nadmierne zwężenie oskrzeli w astmie niealergiczej może być wywołane

m.in. wysiłkiem fizycznym, dymem papierosowym, zimnym powietrzem, lekami (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – NLPZ, β -blokerami), a nawet czynnikami emocjonalnymi, takimi jak stres czy śmiech. Astmę alergiczną, która występuje głównie u dzieci, można potwierdzić wykonaniem skórnych testów alergicznych, bądź badaniem krwi. Charakterystyczne objawy choroby obejmują m.in.: duszność, występujący głównie w nocy i godzinach porannych kaszel, uczucie ciasnoty (ściskania) w klatce piersiowej, świszczący oddech przy wydechu [4].

Tabela 1. Rodzaje astmy

Table 1. Types of asthma.

Rodzaj astmy	Przyczyna choroby
Astma alergiczna	Alergeny: roztocza kurzu domowego, pyłki traw i drzew, sierść zwierząt, zarodniki grzybów pleśniowych
Astma niealergiczna	Częste, nawracające infekcje bakteryjne, wirusowe
Astma o złożonej etiologii	Przyczyny alergiczne i niealergiczne

Potwierdzenie astmy wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu wykluczenia innych przyczyn obturacji oskrzeli, m.in. takich jak POChP (przewłoka obturacyjna choroba płuc), zaleganie w drogach oddechowych ciała obcego, niewydolność lewokomorowa, refluks żołądkowo-przełykowy, czy kaszel po lekach stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego – inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI, ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*) [5,6].

Farmakoterapia astmy oskrzelowej zależy od jej ciężkości i wynika bezpośrednio z częstotliwości i intensywności objawów. Klasyfikację stopni ciężkości astmy i jej leczenie przedstawiają dokładnie wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, które uwzględniają: objawy dzienne, ograniczenie aktywności fizycznej, objawy nocne i wybudzenia, potrzebę leczenia doraźnego, czynność płuc określoną przez PEF i FEV₁, zaostrzenia [7]. **Stopień pierwszy** u dorosłych charakteryzuje się objawami sporadycznymi w ciągu dnia (rzadziej niż raz tygodniowo), krótkimi okresami zaostrzenia astmy (kilka godzin do kilku dni) oraz rzadko objawami choroby w nocy (najwyżej 2 razy w miesiącu), natomiast u dzieci – występuje sporadyczny kaszel, lekka duszność i objawy są rejestrowane nie częściej niż co dwa miesiące. Terapia

chorych dorosłych i dzieci w stopniu pierwszym obejmuje leczenie doraźne, które opiera się na podaniu wziewnego szybko działającego β_2 -mimetyku, a jeśli u dzieci występują działania niepożądane – można podać wziewny cholinolityk. **Stopień drugi** w klasyfikacji ciężkości astmy u dzieci wiąże się z występowaniem objawów choroby częściej niż co dwa miesiące, natomiast u dorosłych obserwuje się pogorszenie aktywności fizycznej i snu w okresach zaostrzenia, a objawy w ciągu dnia mogą wystąpić częściej niż raz na tydzień. Stopień drugi wiąże się z rozpoczęciem terapii przewlekłej, która zarówno u dorosłych, jak i dzieci polega na systematycznym podawaniu niskiej dawki glikokortykosteroidu wziewnego lub montelukastu, który jest antagonistą receptorów leukotrienowych. Montelukast jest cenną opcją terapeutyczną, szczególnie gdy u pacjenta występują działania niepożądane glikokortykosteroidów lub w przypadku problemów z prawidłowym prowadzeniem inhalacji. Oczywiście nadal pacjent może zastosować szybko działające leki rozszerzające oskrzela w postaci wziewnej. **Stopień trzeci** choroby u dzieci oznacza, że objawy trwają już przez kilka dni w tygodniu, a do tego pojawiają się w porze nocnej. U dorosłych – objawy obserwuje się co dzień, a w nocy – częściej niż jeden raz w tygodniu. Leczenie na tym etapie wymaga podania kilku leków kontrolujących przebieg astmy. U dorosłych jest to schemat składający się z niskiej dawki glikokortykosteroidu wziewnego oraz wziewnego długo działającego β_2 -mimetyku, bądź montelukastu lub teofiliny o przedłużonym działaniu. W niektórych przypadkach, także u dzieci, dawka glikokortykosteroidu wziewnego jest zwiększana. U niemowląt i małych dzieci zalecany jest montelukast, u dzieci w wieku szkolnym – wziewny β_2 -mimetyk [6]. **Stopień czwarty** u dzieci i dorosłych wiąże się z objawami obturacji występującymi co dzień, częstymi objawami nocnymi i częstymi zaostrzeniami, a także ograniczeniem aktywności fizycznej. Taka intensywność objawów choroby wymaga w terapii doraźnej szybko działającego β_2 -mimetyku oraz w terapii przewlekłej – podanie wziewnego glikokortykosteroidu (w średniej/wysokiej dawce) i długodziałającego β_2 -mimetyku, który może być zastąpiony montelukastem i/lub teofiliną o przedłużonym działaniu. Leczenie astmy ciężkiej/trudnej (**stopień 5**) wiąże się z dodatkowym podaniem (czasowo lub stale) glikokortykosteroidu doustnie i/lub przeciwciała monoklonalnego (np. omalizumabu) w przypadku astmy alergiczej powodowanej przez IgE [8,9].

Celem prowadzonej farmakoterapii w astmie jest złagodzenie i usunięcie objawów choroby, a więc ich

kontrolowanie. Objawy astmy determinują jej klasyfikację i sposób leczenia, który niejednokrotnie opiera się o podanie kilku leków. Poniżej przedstawiono wybrane aspekty z farmakoterapii astmy, które uwzględniają praktyczne porady dotyczące przeciwdziałania niektórym działaniom niepożądanym leków oraz ich interakcjom.

Glikokortykosteroidy (GKS) wziewne

Korzyści terapeutyczne stosowania glikokortykosteroidów podawanych drogą wziewną są niezaprzeczalne. Działanie przeciwzapalne GKS zachodzi na drodze kilku mechanizmów. GKS łączą się z receptorami cytoplazmatycznymi prowadząc do ich aktywacji, a w konsekwencji do zmiany ekspresji szeregu genów kodujących cytokiny prozapalne. Zmniejszenie stanu zapalnego w drogach oddechowych GKS osiągają także poprzez hamowanie uwalniania histaminy z bazofilów, redukcję syntezy IgE, enzymów syntetazy tlenu azotu, COX-2, fosfolipazy A2 [6,10]. Synergizm działania GKS z β_2 -mimetykami wynika m.in. ze wzrostu ekspresji receptorów beta-adrenergicznych w drogach oddechowych [11]. Efektem działania GKS jest redukcja wydzielania śluzu i zmniejszenie obrzęku oskrzeli.

Najczęściej stosowane GKS to: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutikazon, mometazon. Leki te stanowią podstawę leczenia astmy, ale należy pamiętać, że nie prowadzą do trwałego wyleczenia choroby, dlatego po ich odstawieniu objawy astmy powracają. Działania niepożądane GKS wziewnych możemy podzielić na miejscowe i systemowe. Objawy ogólne (np. zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej) są bardzo rzadkie, natomiast miejscowe występują nieco częściej i wynikają ze zbyt dużej depozycji ustnej leku. Najczęstsze działania niepożądane miejscowe, obserwowane po glikokortykosteroidach podawanych drogą wziewną, to: chrypka, dysfonia, kaszel i zakażenia grzybicze (pleśniawki) w obrębie jamy ustnej.

Aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia pacjent powinien:

- stosować do inhalacji spejser (komorę inhalacyjną),
- przeprowadzać inhalację przed jedzeniem,
- przepłukać usta wodą po wykonanej inhalacji,
- stosować GKS wziewny w inhalatorze generującym cząstki o średnicy 1-5 μm , które docierają do oskrzeli i oskrzelików (większe cząstki osadzają się w gardle)
- stosować glikokortykosteroid wziewny w postaci pro-leku.

Spośród GKS wziewnych tylko beklometazon i cyklezonid występują w postaci pro-leków. Oznacza to, że dopiero w tkance docelowej przy udziale specyficznych enzymów (esteraz) dochodzi do przekształcenie się nieczynnej formy do aktywnego leku. Mniej działań niepożądanych zatem obserwuje się po GKS o małej depozycji ustnej i wysokim stopniu wiązania z białkiem, lepszą skuteczność natomiast – przy wyższej dostępności płucnej (tabela II).

Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (doustnie, dożylnie)

Przy braku kontroli astmy drogą wziewną, lekarz przepisuje pacjentowi glikokortykosteroidy w tabletkach, bądź wykonuje iniekcję dożylną prednizolonu, co najczęściej umożliwi szybkie opanowanie ciężkich, ostrych ataków astmy. Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnie na pewno zwiększa ryzyko ich działań niepożądanych, do których zaliczamy: owrzodzenia błony śluzowej żołądka (nasilone po łącznym stosowaniu z NLPZ), cukrzycę, zwiększoną podatność na infekcje, zwiększoną łamliwość naczyń włosowatych, ścięczenie skóry, redukcję masy mięśniowej, jaskrę, otyłość brzuszną, obrzęki, nasilenie wydalania potasu, opóźnienie wzrostu u dzieci, trądzik, objaw „księżycy w pełni”, pogrubienie tułowia i inne. Pacjent w trakcie

Tabela II. Porównanie glikokortykosteroidów wziewnych [6,10,12]

Table II. Comparison of inhaled glucocorticosteroids [6,10,12]

Glikokortykosteroid	Wiązanie z białkiem [%]	Biodostępność ustna [%]	Biodostępność płucna [%]
beklometazon	87	26	36
budezonid	88	11	28
cyklezonid	99	< 1	51
flutikazon	90	< 1	16-30
mometazon	98-99	< 1	14

przewlekłej terapii doustnymi glikokortykosteroidami powinien być także świadomy podwyższonego ryzyka osteoporozy, dlatego w ramach profilaktyki powinna być zalecona suplementacja witaminą D (800-1000 j.m./24h) oraz wapniem (1200-1500 mg/24h) [13]. Negatywny wpływ GKS na kości wynika m.in. z redukcji wchłaniania wapnia w jelitach, a jednocześnie nasilenie jego eliminacji przez nerki, resorpcji kości, hamowania aktywności osteoblastów [14].

Tabletki z deksametazonem, prednizonem i prednizolonem powinny być przyjmowane w trakcie lub po posiłku, bez rozgryzania i popite szklanką wody. U dzieci i niemowląt jest możliwość podania doodbytniczego kapsułek z prednizolonem, należy jednak pamiętać, aby lek był podany głęboko i z zachowaniem odstępu czasu min. 2-4 godziny. Po osiągnięciu efektu dawki glikokortykosteroidu są stopniowo redukowane według schematu przygotowanego przez lekarza. Nagłe zatrzymanie leczenia może bowiem doprowadzić do wystąpienia niewydolności kory nadnerczy [9]. Liczne interakcje GKS z innymi lekami mogą nasilać ich działania niepożądane (tabela III).

β_2 -mimetyki

W celu opanowania objawów astmy wprowadzono do leczenia β_2 -mimetyki, zarówno krótkodziałające (ang. short-acting β_2 agonists; SABA) jak i długodziałające (ang. long-acting β_2 agonists; LABA). Czas i szczyt działania tych leków zależy od wielkości i budowy cząsteczki (tabela IV).

Ich zadaniem, poprzez stymulację receptorów β_2 w mięśniach gładkich dróg oddechowych, jest zredukowanie skurczu oskrzeli. Należy jednak podkreślić, że leki te nie mają działania przeciwzapalnego, dlatego nie są stosowane w monoterapii astmy. Niemniej wykazano dla tej grupy leków, iż poprawiają parametry określające funkcje płuc, ponadto zmniejszają objawy choroby występujące w nocy i redukują zapotrzebowanie na inne leki rozszerzające oskrzela [11]. Leki z tej grupy często występują w preparatach złożonych, podawanych z jednego inhalatora, np.:

- bromek ipratropium (lek cholinolityczny rozszerzający oskrzela) i fenoterol (krótko działający β_2 -mimetyk),
- beklometazon (glikokortykosteroid) i formoterol (długo działający β_2 -mimetyk),

Tabela III. Interakcje glikokortykosteroidów (przykłady) [9,15]

Table III. Glicocorticosteroids drug interactions (examples) [9,15]

Lek	Efekt interakcji
NLPZ	- ↑ ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego
Doustne leki przeciwcukrzycowe, insulina	- ↓ stężenia glukozy we krwi
Leki moczopędne	- osłabione działanie leków moczopędnych, hipokaliemia
Leki przeciwzakrzepowe,	- zmniejszona skuteczność; ↑ ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego
Paracetamol	- ↑ ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu, hipernatremii, obrzęków, ↑ wydalania wapnia, ↑ ryzyka hipokalcemii i osteoporozy,
Leki stosowane w nadczynności tarczycy	- zmieniona czynność tarczycy
Leki cholinolityczne	- ↑ ciśnienia śródgałkowego
Induktory CYP3A4 (karbamazepina, fenytoina, dziurawiec)	- przyspieszony metabolizm GKS i zmniejszenie ich działania

Tabela IV. Krótko i długo działające β_2 -mimetyki [16]

Table IV. Short-acting and long-acting β_2 mimetics [16]

β_2 -mimetyk	typ	Charakter leku	Szczyt działania	Czas działania
salbutamol	SABA	hydrofilny	30-45 min	do 6 h
formoterol	LABA	umiarkowanie lipofilny	1-2 h	do 12 h
salmeterol	LABA	lipofilny	2-4 h	> 12h

- kromoglikan sodowy (stabilizator komórek tucznych) i krótko działający β_2 -mimetyk.

Tak jak w przypadku glikokortykosteroidów stosowanych pojedynczo, w przypadku preparatów złożonych inhalacje najlepiej przeprowadzić przed posiłkiem lub po wykonanej inhalacji – przepłukać usta wodą. W przypadku problemów z obsługą inhalatora salbutamol jest też dostępny w postaci kropli, syropu i tabletek, jednak taka terapia musi być uzupełniona o leczenie przeciwzapalne. Salbutamol w kroplach dobrze się sprawdza także u małych dzieci, aplikacji jednak nie należy wykonywać częściej niż co 4 godziny.

Działania niepożądane tej grupy leków będą występować zdecydowanie częściej po podaniu ogólnym, niż po podaniu wziewnym. W trakcie terapii β_2 -mimetykami pacjent może odczuwać niepokój, tachykardię, nadmierną potliwość, drgawki, bóle głowy, skurcze mięśni, które powinny ustępować wraz z czasem trwania terapii, zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni. Interakcje β_2 -mimetyków z równocześnie stosowanymi lekami przedstawiono w tabeli V. Szczególnie należy pamiętać o unikaniu kojarzenia tej grupy leków z blokerami receptorów β , które mogą nasilać obturację oskrzeli. Przy dłuższym stosowaniu β_2 -mimetyków obserwuje się zmniejszenie powinowactwa receptorów do leku, dlatego korzystne jest

połączenie z glikokortykosteroidami, które zwiększają ekspresję receptora β_2 (tabela V) [9,16].

Antagonista receptorów leukotrienowych – montelukast

Leukotrieny cysteinylowe, uwalniane m.in. z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych, są mediatorami stanu zapalnego. Łącząc się z receptorami CysLT typu 1 (CysLT1), zlokalizowanymi w komórkach mięśni gładkich drzewa oskrzelowego, prowadzą do skurczu oskrzeli, nadmiernego wydzielania śluzu, zwiększonej przepuszczalności naczyń. Obkurczenie oskrzeli po leukotrienach trwa ok. 30-40 minut (po histaminie – ok. 10 min) [17]. Montelukast wykazuje duże powinowactwo do receptorów CysLT1 i łącząc się z nimi zapobiega niekorzystnym reakcjom indukowanym przez leukotrieny [18]. Lek jest dostępny w kilku formacjach (tabletek powlekanych, granulatu oraz tabletek do rozgryzania i żucia), co ułatwia jego stosowanie w różnych grupach wiekowych pacjentów, w tym również u małych dzieci (tabela VI) [18-20]. Co istotne, efekty działania leku są zauważalne już po pierwszym dniu leczenia [9]. Lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a z działań niepożądanych najczęściej występują bóle głowy i brzucha [9,17]. Ze względu na metabolizm montelukastu przy udziale

Tabela V. Interakcje β_2 -mimetyków [9]

Table V. β_2 -mimetics drug interactions [9]

Lek	Efekt interakcji
Blokery receptorów β	- osłabienie i antagonizowanie działania β_2 -mimetyku
Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)	- zahamowanie metabolizmu β_2 -mimetyku i nasilenie działań niepożądanych (np. kołatanie serca)
Leki moczopędne, środki przeczyszczające, glikokortykosteroidy	- wzrost ryzyka hipokaliemii
Leki cholinolityczne, pirenzepina, trój- i czterocykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, lewodopa, L-tyroksyna, oksytocyna	- ryzyko arytmii
Teofilina	- nasilenie działań niepożądanych

Tabela VI. Sposób przyjmowania montelukastu [9]

Table VI. Administration of montelukast [9]

Postać leku	Sposób przyjęcia leku
granulat	- bezpośrednio do ust lub - zmieszać z łyżką pokarmu zimnego lub o temperaturze pokojowej - nie należy rozcieńczać w płynie - należy spożyć w ciągu 15 minut od otwarcia saszetki
tabletki do żucia	- należy spożyć godzinę przed lub dwie godziny po jedzeniu
tabletki powlekane	- niezależnie od posiłków

CYP3A4 należy unikać łącznego jego stosowania z induktorami (preparaty z dziurawca, barbiturany, fenytoina) i inhibitorami (flukonazol, ketokonazol) tego izoenzymu.

Szczególnym wskazaniem dla montelukstatu jest leczenie astmy aspirynowej (astma z nadwrażliwością na NLPZ), co wynika głównie z mechanizmu jej powstania, a więc zahamowania syntezy prostaglandyn przez inhibicję cyklooksygenazy i promowania nadmiernej syntezy leukotrienów [6,21]. U pacjentów z astmą aspirynową szczególnie ważne jest unikanie takich leków, jak:

- kwas acetylosalicylowy,
- pochodne kwasu propionowego (np. ibuprofen, ketoprofen, deksketoprofen, naproksen),
- pochodne kwasu octowego (np. diklofenak, indometacyna),
- kwas mefenamowy,
- pochodne pirazonu (np. nabumeton),
- oksykamy (np. piroksykam),
- metamizol, fenylbutazon i inne.

Przy konieczności podania leku przeciwbólowego czy przeciwgorączkowego zdecydowanie bezpieczniejszy w tej grupie chorych jest paracetamol (zalecana jest jednak obserwacja pacjenta zaraz po podaniu leku). Celekoksyb, czy nimesulid mogą wyzwać objawy obturacji oskrzeli u niektórych chorych [6].

Metyloksantyny (teofilina)

Teofilina jest inhibitorem fosfodiesterazy, co prowadzi do wzrostu cAMP wewnątrz komórki i w efekcie do rozszerzenia oskrzeli. Lek dodatkowo wykazuje działanie przeciwzapalne. Jest dostępna w różnych formułacjach, ale szczególnie często jest stosowana w postaci tabletek o przedłużonym działaniu, które powinno przyjmować się po posiłkach w takich samych przedziałach czasowych, obficie popijając i bez rozgryzania [9]. Teofilina jest dobrze poznaną substancją, obecną na rynku lekowym od kilkudziesięciu lat, dlatego jej działania niepożądane i liczne interakcje są dobrze udokumentowane (tabela VII). Stanowią one jednocześnie istotną wadę leku, która często ogranicza jej stosowanie. Należy pamiętać, że teofilina jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym, a więc o niewielkiej rozpiętości między dawką terapeutyczną a toksyczną i bardzo szybko dochodzi do jej przedawkowania, szczególnie u osób starszych, z niewydolnością wątroby i/lub nerek. Pożądane stężenie teofiliny w stanie stacjonarnym we krwi wynosi

10-20 mg/L. W wielu szpitalach istnieje możliwość szybkiego oznaczenia stężenia leku metodą FPIA (immunologiczno-fluoroscencyjną) i wykonania korekty dawki. Typowe objawy przedawkowania teofiliny to: bóle głowy, pobudzenie, niepokój, bezsenność, zaburzenia rytmu serca, drżenie kończyn. Do bardzo częstych działań niepożądanych należą także dolegliwości żołądkowo-jelitowe, spadek ciśnienia krwi, zwiększona diureza, hiperglikemia (dlatego u pacjentów z cukrzycą należy częściej monitorować poziom glikemii we krwi), hipokaliemia, wzrost osoczowego stężenia wapnia, hiperurykemia. Teofilina może upośledzać zdolność prowadzenia samochodu. U osób palących, ze względu na przyspieszony metabolizm leku w wyniku indukcji enzymu CYP1A2 przez składniki dymu nikotynowego, dawka teofiliny powinna być zwiększona [22]. W celu uniknięcia niektórych interakcji z teofiliną warto rozważyć lek alternatywny, z tej samej grupy farmakologicznej. Np. u pacjenta przyjmującego teofilinę z infekcją bakteryjną górnych dróg oddechowych, wymagającą podania antybiotyku makrolidowego – najbezpieczniejsza wydaje się azytromycyna. Makrolidy, które mogą zwiększać stężenie teofiliny to erytromycyna i często stosowana klarytromycyna. W przypadku chorego leczonego fluorochinolonami duże ryzyko interakcji występuje przy podaniu ciprofloksacyny, natomiast minimalne – przy zastosowaniu moksyflokscyny.

Przeciwciała monoklonalne (omalizumab)

Przeciwciało monoklonalne jest przykładem leku biologicznego, który według definicji EMEA (Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Medycznych; ang. European Medicines Agency) jest lekiem, którego substancja czynna jest wytwarzana przez organizm żywy lub pochodzi z organizmu żywego. Lek jest wytwarzany metodami biotechnologicznymi przez wprowadzenie ludzkich genów do żywych komórek (np. bakterii, drożdży, wirusów, komórek zwierzęcych i roślinnych) [23]. Przeciwciałem monoklonalnym wykorzystywanym w leczeniu wspomagającym ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej (IgE-zależnej) jest omalizumab. Łączy się on z immunoglobuliną E, która ma uniemożliwione połączenie z receptorem IgE na komórkach tucznych, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania procesu ich degranulacji i uwalniania substancji prozapalnych [8]. Omalizumab jest stosowany zarówno u dorosłych, jak

Tabela VII. Interakcje teofiliny [22]

Table VII. Theophylline drug interactions [22]

Leki/substancje	Mechanizm interakcji	Efekt interakcji
Fenytoina, karbamazepina, rifampicyna, barbiturany, dziurawiec	Indukcja CYP3A4	Brak efektu terapeutycznego teofiliny
Dym nikotynowy	Indukcja CYP1A2	Brak efektu terapeutycznego teofiliny
Erytromycyna, klarytromycyna, ciprofloksacyna, norfloksacyna, enoksacyna, doustne środki antykoncepcyjne, sok grejfrutowy	Inhibicja CYP3A4, CYP1A2	Nasilenie działań niepożądanych teofiliny
Kofeina, β -mimetyki	Synergizm działania	Nasilenie działań niepożądanych teofiliny (np. kołatanie serca)

i u dzieci w wieku powyżej 6. lat, w postaci iniekcji podskórnych podawanych co 2-4 tygodnie w dawce wyliczonej na podstawie masy ciała oraz wartości bazowej IgE. Najbardziej typowym działaniem niepożądanym omalizumabu jest zaczerwienienie i reakcje w miejscu iniekcji (obrzęk, ból, świąd, zaczerwienienie), ale bardzo często występują także: gorączka i bóle głowy. Ze względu na ryzyko anafilaksji pacjent powinien być obserwowany przez dwie godziny po pierwszych iniekcjach, a przy kolejnych – przez 30 minut [8]. Brak jest jakichkolwiek informacji o interakcjach z innymi lekami, jedynie ze względu na udział IgE w chorobach pasożytniczych podanie omalizumabu może zmniejszać skuteczność leczenia tych zarażeń [24].

Celem omówionej powyżej farmakoterapii jest zniesienie nie tylko obturacji, ale także procesu zapalnego i w efekcie uzyskanie astmy kontrolowanej, w której objawy występują rzadko lub wcale. Nie jest to jednak takie proste. W dokumencie Polskiego Towarzystwa Alergologicznego możemy przeczytać, że „w Europie z powodu astmy co godzinę umiera człowiek, a 90% przypadków zgonu można by zapobiec poprawiając opiekę medyczną i zmniejszając narażenie na czynniki ryzyka”. Tak alarmujące dane wskazują, że

istnieje duża grupa pacjentów niewłaściwie leczonych, dlatego tak ważne jest podjęcie współpracy między pracownikami służby zdrowia, w tym farmaceutów, aby poprawić efektywność leczenia u chorych z astmą. Narodowy Program Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Astmy Oskrzelowej nakłada na farmaceutów obowiązek edukacyjny, aby zwiększyć świadomość pacjentów w zakresie choroby i terapii. Taki cel realizowany jest także w ramach przedsięwzięcia Światowej Inicjatywy na Rzecz Astmy (GINA) i jest to: Światowy Dzień Astmy (World Asthma Day – WAD), który obchodziliśmy w tym roku 3. maja [25].

Konflikt interesów

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Ul. Św. Marii Magdaleny 14

61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

- Petkova VB. Pharmaceutical care for asthma patients: a community pharmacy-based pilot project. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(1):55-61.
- Shanmugam S, Varughese J, Nair MA, et al. Pharmaceutical care for asthma patients: A Developing Country's Experience. *J Res Pharm Pract.* 2012;2(2):66-71.
- Schulz M, Verheyen F, Mühlhig S, et al. Pharmaceutical Care Services for Asthma Patients: A Controlled Intervention Study. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:668-76.
- Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy.* 2014;7:123-30.
- Nikpoor B, Duan QL, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic factors and therapeutic implications. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(11):1851-6.
- Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. *Farm Pol* 2009;65(11):793-803.

7. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, 2008.
8. Łukaszyk M, Jastrzębska E, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Leczenie biologiczne w astmie ciężkiej/trudnej. *Alerg Astma Immun.* 2013;18(2):86-90.
9. Lehnen J. Choroby dróg oddechowych. Wrocław: MedPharm Polska; 2011.
10. Zitt MJ. Properties of the ideal corticosteroid therapy. *Alerg Astma Immun.* 2005;10(1):11-20.
11. Gawłowska M, Pawliczak R. Bezpieczeństwo i skuteczność długo działających beta-mimetyków. *Alerg Astma Immun.* 2007;12(3):142-54.
12. Sobande PO, Kercksmar CM. Inhaled Corticosteroids in Asthma Management. *Respiratory Care.* 2008;53(5):625-34.
13. Bacht A, Kulig M, Tłustochowicz W. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Post Nauk Med.* 2012;3:213-7.www.mojastma.org.pl
14. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, et al. Glikokortykosteroidy wziewne i donosowe – bezpieczeństwo stosowania. Stanowisko European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2000;55:16-33.
15. http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
16. Węglarz L, Grzanka A, Rogala B i wsp. β 2-agoniści – o czym decyduje ich struktura chemiczna? *Postepy Hig Med Dosw.* (online) 2004;58:372-80.
17. Kuźniński K. Nowe spojrzenie na montelukast – lek antyleukotrienowy. *Forum Med Rodz.* 2009;3(5):380-7.
18. http://leki.urpl.gov.pl/files/15_Montelukast_sandoz_10mg.pdf
19. http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/montelukastsandoz_granulat_spc_0.pdf
20. file:///C:/Users/Pawe%C5%82/Downloads/Ulotka_2013-04-29_2013-03-13_montelukast_sandoz_4_mg_pil.pdf
21. Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Bochenek G, Szczeklik A. Astma aspirynowa – zapobieganie i leczenie. *Alerg Astma Immun.* 1997;2(3):147-54.
22. Jonkman JH, Upton RA. Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(4):309-34.
23. EMEA/590486/2007. Pytania i odpowiedzi na temat leków biopodobnych. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
24. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
25. www.mojastma.org.pl