

¹ Klinika Pediatrii, Chorób Płuc i Reumatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Pediatrics, Lung Diseases and Rheumatology,
University School of Medicine, Lublin

² Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

ANDRZEJ EMERYK¹, MAŁGORZATA BARTKOWIAK-EMERYK²

Perspektywy terapii astmy oskrzelowej

Perspectives in the asthma treatment

Aktualne postępowanie w astmie oskrzelowej opiera się na zaleceniach zawartych w międzynarodowych [12] lub/i krajowych konsensusach diagnostyczno-terapeutycznych [27]. Prawidłowe leczenie astmy jest obecnie leczeniem kompleksowym, składającym się z działań prewencyjnych oraz stopniowanego leczenia farmakologicznego. Współczesne postępowanie w astmie obejmuje zatem: karencję alergenową, farmakoterapię, immunoterapię swoistą, monitorowanie i samoocenę przebiegu choroby przez pacjenta oraz edukację chorego [27]. Zgodnie z tradycyjnym rozumieniem patofizjologii astmy leki stosowane w terapii tej choroby można podzielić na: stosowane przewlekłe (głównie o działaniu przeciwzapalnym) oraz stosowane doraźnie (preparaty rozszerzające oskrzela). Inny podział, oparty na współczesnym spojrzeniu na astmę, szczególnie przez immunologów, wyróżnia terapię (i leki) niespecyficzną i specyficzną (tabela I) [21 w modyfikacji własnej].

Tabela I. Grupy leków stosowanych w terapii astmy oskrzelowej

Terapia astmy oskrzelowej	
Niespecyficzna	Specyficzna
Glikokortykoidy Kromony β 2-mimetyki Leki antyleukotrienurowe Leki antytromboksanowe Leki antyhistaminowe Pochodne teofiliny Modulatory immunologiczne Inne	Karencja alergenowa Alergenowo swoista immunoterapia Modulatory immunologiczne

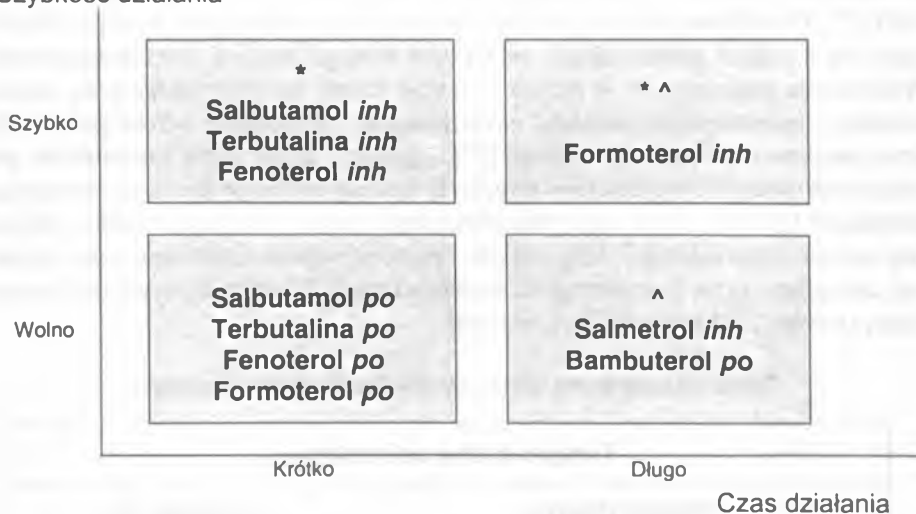
Postęp, jaki się dokonał w terapii astmy oskrzelowej w okresie ostatnich 10 latach, pozwala na dobrą, choć nie zawsze zadawalającą kontrolę objawów choroby oraz daje nadzieję na dalszy rozwój różnorodnych grup leków przeciwestmatycznych, a szczególnie nowych leków rozszerzających światło oskrzeli oraz leków przeciwzapalnych.

NOWE LEKI BRONCHODILATACYJNE

Leki bronchodilatacyjne są grupą najwcześniej stosowaną w terapii astmy. Nie jest to grupa jednorodna pod względem farmakologicznym. Obecnie duże nadzieje wiąże się z długo działającymi β_2 -mimetykami, selektywnymi inhibitorami fosfodiesterazy (PDE), selektywnymi lekami antymuskarynowymi, aktywatorami kanału potasowego, a być może też z tlenkiem azotu [8].

Obok tradycyjnych, dobrze znanych od lat β_2 -mimetyków szybko i krótko działających (fenoterol, salbutamol, terbutalina) pojawiła się w ostatniej dekadzie grupa β_2 -mimetyków długo działających (salmeterol, formoterol, bambuterol), które w istotny sposób poprawiły terapię przewlekłych postaci astmy oskrzelowej zarówno u dorosłych [34], jak i u dzieci [36]. Leki z tej grupy posiadają również właściwości przeciwzapalne, hamując szereg komórek uczestniczących w zapaleniu alergicznym [3].

Szybkość działania



Objaśnienia:

* — stosowany „na żądanie”;

^ — stosowany w terapii długotrwałej;

po — doustnie;

inh — w postaci inhalacyjnej

Ryc. 1. Nowy podział β_2 -mimetyków najczęściej stosowanych w terapii astmy oskrzelowej

Niektóre, istotne z klinicznego punktu widzenia właściwości farmakologiczne najczęściej stosowanych w kraju β_2 -mimetyków zestawiono na rycinie 1, pokazującej jednocześnie najnowszy podział kliniczny tej grupy leków [30]. Jak wynika z danych zawartych na rycinie. 1 formoterol w postaci inhalacyjnej (preparat Oxis®-Turbuhaler®) może być używany nie tylko w terapii długofalowej przewlekłych postaci astmy (gdzie wykorzystuje się jego długotrwałe działanie), ale również jako lek „na żądanie” (szybki początek działania) [22]. W istotny sposób może to uprościć terapię astmy, choć badania nad stosowaniem tego leku w formie „na żądanie” jeszcze trwają.

Selektywne inhibitory PDE, a szczególnie PDE III i PDE IV znajdują się w fazie zaawansowanych prób klinicznych. Mogą być podawane zarówno w inhalacji (olprinone) [24] lub doustnie (ariflo) [9].

Kolejna grupa leków to nowe cholinolityki, a szczególnie bromek tiotropium. Jest on selektywnym receptora M1 i M2, powodując długotrwały, silny efekt rozkurczowy oraz protekcyjny na mięśnie gładkie oskrzeli [11].

NOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

W procesie zapalenia alergicznego jaki toczy się w dolnych drogach oddechowych u chorych na astmę oskrzelową zaangażowanych jest wiele mediatorów zapalnych. Stąd też od dawna podejmowano próby stosowania w terapii astmy ich antagonistów (tzw. leki antymediatorowe). Niektóre z nich zamieszczono w tabeli II [5, 8, 17, 28 w modyfikacji własnej]. Z pośród licznych testowanych klinicznie leków antymediatoro-

Tabela II. Mediatorzy zapalenia alergicznego i ich antagoniści — możliwości terapii astmy

Mediator	Lek antymediatorowy
histamina	cetyryzyna, loratadyna, ebastyna, fexofenadyna
LTD4	zafirlukast, montelukast, pranlukast, tomelukast, verlukast
LTB4	zileuton, nafazotrom, piriprost
PAF	apafant ?, modipafant ?
tromboksan	seratrodal, ozadrel
bradykinina	icatibant ?
adenozyna	teofilina
tlenek azotu	aminoguanina ?
neurokinina	antagonista receptora NK-2 (SR 44889668C)
endotelina	bosentan ?
IL-1 beta	rekombinowany antagonist receptoru IL-1 ?
IL-4, TNF-alfa	przeciwciała przeciw-IL-4 lub TNF-alfa ?
IL-5	przeciwciała przeciw-IL-5

Objaśnienie:

? – lek o wątpliwym lub nie do końca sprawdzonym działaniu w astmie

wych, najpewniejsze i najszersze zastosowanie mają obecnie leki antyleukotrienowe, antytromboksanowe oraz antyhistaminowe [6, 12, 16, 33].

Inną grupą leków przeciwzapalnych będących w trakcie eksperymentów lub badań klinicznych są przeciwzapalne cytokiny (INF-gamma, IL-10, IL-12), blokery molekuł adhezyjnych takich jak VCAM-1 oraz ICAM-1 oraz inhibitory czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [1, 5, 8].

Pewne nadzieje budzą nowe glikokortykoidy wziewne (GKSw), czego przykładem mogą być zachęcające doświadczenia z cyklezonidem [14]. W przypadku GKSw istotny postęp w terapii astmy przyniosło zastosowanie nowoczesnych inhalatorów suchego proszku typu Turbuhaler®, Diskus® czy MF-DPI® [7, 29, 35]. Wydaje się, że dalszy postęp w technikach inhalacyjnych umożliwi jeszcze bardziej efektywne leczenie astmy wszystkimi lekami dostępnymi w postaci inhalacyjnej.

TERAPIA KOMBINOWANA

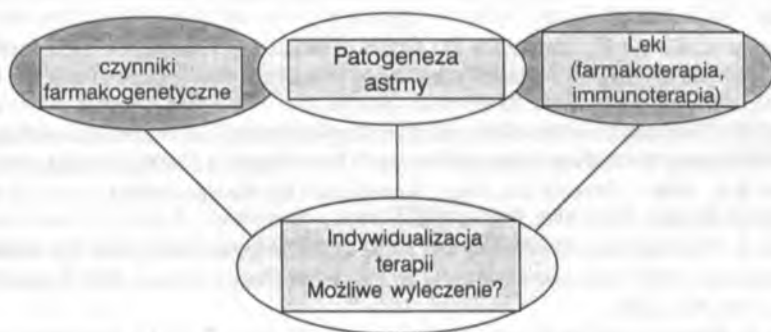
Terapia kombinowana (skojarzona) astmy oskrzelowej polega na stosowaniu dwóch najważniejszych leków przeciwastmatycznych używanych w przewlekłej astmie: GKSw oraz β 2-mimetyka długo działającego. Istnieją liczne uzasadnienia patogenetyczne oraz korzystne mechanizmy współdziałania GKSw i β 2-mimetyków długo działających u chorych na astmę oskrzelową, które dały podstawy do prób leczenia skojarzonego [4, 26]. Potwierdzeniem skuteczności takiej terapii astmy są wyniki badania FACET (*Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy*) [25]. Terapię kombinowaną można realizować poprzez inhalację osobno GKSw i β 2-mimetyka długo działającego lub stosowanie preparatu zawierające w swoim składzie oba leki jednocześnie. W chwili obecnej są dostępne na świecie 2 preparaty składające się z GKSw oraz β 2-mimetyka długo działającego: Seretide-Diskus® oraz Symbicort-Turbuhaler®. Ten pierwszy zawiera salmeterol oraz propionian flutikazonu w 3 kombinacjach dawkowych, składających się odpowiednio (salmeterol/flutikazon) z: 50 mcg/100 mcg, 50 mcg/250 mcg oraz 50 mcg/500 mcg [32]. W skład Symbicortu wchodzi formoterol oraz budesonid w dawkach (formoterol/budesonid): 4,5 mcg/80 mcg, 4,5 mcg/160 mcg oraz 9,0 mcg/320 mcg [19, 37].

METODY LECZNICZE WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIE IGE

Immunoglobulina E (IgE) pełni centralną rolę w patogenezie chorób alergicznych. W ostatnich latach poznano szereg mechanizmów regulujących syntezę IgE, co stwarza szansę na opracowanie nowych metod leczenia chorób alergicznych, w tym astmy oskrzelowej [18]. Zmniejszenie stężenia IgE można uzyskać stosując znane od wielu lat leki i metody terapeutyczne, takie jak: środki immunosupresyjne (glikokortykoidy, cyklosporyna A), kromony (kromoglikan dwusodowy, nedokromil sodu) [20], odczulanie swoiste [31] czy też zastosowanie plazmaferezy lub dożylnie wlewy immunoglobulin [18]. Również podanie N-acetylocysteiny hamuje zależną od IL-4 syntezę IgE [13]. Szczególne duże nadzieje budzą jednak przeciwciała anti-IgE, pod postacią hu-

manizowanych mysich monoklonalnych przeciwciał anti-IgE (rhuMAb-E25) [10]. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu syntezy IgE oraz blokowaniu przyłączenia przeciwciał do FcεRI przez wiązanie wolnych krążących IgE w nieczynne kompleksy [2]. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, iż dożylnie lub podskórne podanie rhuMAb-E25 prowadzi do poprawy przebiegu klinicznego astmy alergicznej, pozwala na zmniejszenie dawki GKS_w, obniża znacznie poziom surowiczych IgE, a przy tym jest to terapia dobrze tolerowana [10, 23]. Sugeruje się, iż ten rodzaj leczenia może stanowić alternatywę dla terapii metotreksatem, cyklosporyną lub złotem w astmie sterydozależnej albo może uzupełnić terapię astmy przewlekłej ciężkiej [2].

Wydaje się, że w niedalekiej przyszłości terapia astmy będzie bardziej zindywidualizowana i być może będzie można mówić o możliwości wyleczenia. Może się to dokonać dzięki lepszemu poznaniu etiopatogenezy astmy, rozwojowi farmakogenetyki, immunologii i wprowadzeniu nowych leków przeciwastmatycznych (ryc. 2) [15].



Ryc. 2. Czynniki warunkujące perspektywy terapii astmy oskrzelowej

PIŚMIENNICTWO

1. Barnes P.J., Karin M.: Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 1066–1071.
2. Barnes P.J.: Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N. Eng. J. Med.*, 1999; 341: 2006–2007.
3. Bartow R.A., Brodgen R.N.: Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs*, 1998; 55: 303–322.
4. Bateman E.D., Britton M., Carillo J. i wsp.: Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated treatment for asthma. *Clin. Drug. Invest.*, 1998; 16: 193–201.
5. Busse W.: Leukotrienes and inflammation. *Am. J. Respir. Care Med.*, 1998; 157: 5210–5213.
6. Carewicz R., Phusa T.: Miejsce leków przeciwhistaminowych w terapii astmy oskrzelowej. W: Phusa T. (red.): Postępy w leczeniu chorych na astmę oskrzelową. Medpress, Warszawa 1999; 128–140.

7. *Cater J.I., Vare M., Peters W.S. i wsp.*: Comparison of the efficacy of fluticasone propionate given twice daily via Diskus/Accuhaler inhaler and the Diskhaler inhaler in patients with asthma. *Eur. Respir. J.*, 1995; 8: suppl. 19, s. 427.
8. *Chazan R.*: Nowe możliwości leczenia obturacji dróg oddechowych. *Terapia*, 2000; 3: 3–4.
9. *Compton C.H., Cedar E., Nieman R.B. i wsp.*: SB 207499 improves pulmonary function in patient with asthma receiving concomitant inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. 30, s. 288.
10. *Corne J., Djukanovic R., Thomas L. i wsp.*: The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety and pharmacokinetics. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 879–887.
11. *Dise B., Speck G.A., Rominger K.L. i wsp.*: Thiotropium (SPIRIVA): Mechanical consideration and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Science*, 1999; 64: 457–464.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication Number 96–3659B, November 1998.
13. *Jeannin P., Delneste Y., Lecoanet-Henchoz S. i wsp.*: Thiol decrease human interleukin (IL) 4 production and IL-4-induced immunoglobulin synthesis. *J. Exp. Med.*, 1995; 182: 1785–1792.
14. *Kanniess F., Richter K., Magnussen H.*: Effect of inhaled ciclesonide on hypersensitivity to AM, induced sputum and exhaled nitric oxide in subjects with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: suppl. 30, s. 289.
15. *Kips J.C.*: Changing concepts of the pharmacology of asthma and introduction of new drugs: are we looking for disease remission therapy? *Eur. Respir. J.*, 2000; 16: suppl. 31, s. 1354.
16. *Knorr B.A., Matz J., Bernstein J.A. i wsp.*: Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 years-old children. *JAMA*, 1998; 279: 1181–1186.
17. *Kraan J., Vink-Klooster H., Postma D.S.*: The NK-2 receptor antagonist SR 48968C does not improve AMP hyperresponsiveness and FEV1 in allergic asthma. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. 30, s. 288.
18. *Kuna P., Kuprys I.*: IgE w chorobach alergicznych. W: Płusa T. (red.): Immunoterapia chorób układu oddechowego. Medpress, Warszawa 2000; 56–63.
19. *Linblad T., Granlund K.M., Rollwage U. i wsp.*: Characteristics of a dry powder inhaler containing both budesonide and formoterol. *Eur. Respir. J.*, 2000; 16: suppl. 31, s. 455.
20. *Loh R.K.S., Jabara H.H., Geha R.S.*: Mechanisms of inhibition of IgE synthesis by nedocromil sodium: Nedocromil sodium inhibits deletional switch recombination in human B cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996; 97: 1141–1150.
21. *O'Hehir R.*: Manipulating the immune system to control, prevent and cure asthma? *Eur. Respir. J.*, 2000; 16: suppl. 31, s. 1355.
22. *Malolepszy J., Boszormeny N.G., Brander R. i wsp.*: Formoterol 90 mcg via Turbuhaler was safe in patients with acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.*, 1998; 12 (suppl. 28): s. 323.
23. *Milgrom H., Fick B.R., Su Jo i wsp.*: Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 241: 1966–1973.
24. *Myou S., Fujimura M., Ishiura Y. i wsp.*: Bronchodilating effect of inhaled olprinone, a phosphodiesterase 3 inhibitor, in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. 30, s. 288.
25. *Pauwels R.A.*: For the Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 1405–1411.
26. *Pierchala W.*: Patogenetyczne wskazania do łączenia leków w astmie. W: Płusa T. (red.): Postępy w leczeniu chorych na astmę oskrzelową. Medpress, Warszawa 1999; 93–103.

27. *Plusa T., Chmielewska-Szewczyk D., Droszcz W. i wsp.:* Zasady rozpoznawania i leczenie astmy oskrzelowej. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.*, 1998; 4: suppl. 1, 5–61.
28. *Plusa T.:* Nowe możliwości kontrolowania chorób układu oddechowego. W: Plusa T. (red.): *Immunoterapia chorób układu oddechowego.* Medpress, Warszawa 2000; 310–315.
29. *Rosenborg J., Larsson P., Luts A. i wsp.:* Lung deposition of formoterol was greater after inhalation via the dry powder inhaler (DPI) Turbuhaler than via the DPI Aerolizer. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. 30, s. 62.
30. *Shaw M.:* β_2 -agonist — from pharmacological properties to everyday clinical practice. *Clinical Vision* 2000; 4–44. The Old Chapel Harwell, Oxfordshire OX11 0EX, UK.
31. *Sondergaard I., Poulsen L.K., Osterballe O. i wsp.:* Evidence of a common regulation of IgE-subclass antibodies in humans during immunotherapy. *Allergy*, 1992; 99: 467–470.
32. *Spencer C.M., Jarvis B.:* Salmeterol/fluticasone propionate combination. *Drugs*, 1999; 57: 933–940.
33. *Tanifuji Y., Goto S., Yoshida T. i wsp.:* The effect of anti-TXA2 receptor antagonist on the asthmatic subject and characterization responder. *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. 30, s. 287.
34. *Woolcock A., Lundback B., Ringdal N.:* Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996; 153: 1481–1488.
35. *Yang T.T., Li S., Wyka B.:* Assesment of dose uniformity with the new mometasone furoate dry powder inhaler (MF-DPI). *Eur. Respir. J.*, 1999; 14: suppl. S. 30, 62.
36. *Zawadzka-Krajewska A., Chmielewska-Szewczyk D.:* Salmeterol w leczeniu objawów umiarkowanej i ciężkiej astmy oskrzelowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia*, 1996; 2: 105–108.
37. *Zetterstrom O., Buhl R., Mellem H. i wsp.:* Efficacy and safety of a new inhaler product, containing both budesonide and formoterol, in adult asthma. *Eur. Respir. J.*, 2000; 16: suppl. 31, s. 455.

SUMMARY

In this paper a modern view on bronchial asthma treatment was shown. Special attention was paid to new bronchodilating drugs, particularly from β_2 -agonist group and anti-inflammatory drugs. The current possibilities of asthma treatment with antimediator drugs and anti-IgE antibody were shown. The inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonist drug combination therapy (Seretide, Symbicort) was emphasised as very important.

The development of asthma pathophysiology investigations, pharmacogenetics and introducing of new antiasthmatic drugs will enable the therapy of this disease to become more efficacious in the near future.

