

# Meandry terapii astmy i POChP – czy lekarz powinien myśleć?

Prof. dr hab. n. med.  
**Rafał Pawliczak**

Zakład Immunopatologii Wydział  
Nauk Biomedycznych  
i Kształcenia Podyplomowego  
UM w Łodzi

T E R A P I A

## Issues in Asthma and COPD treatment. Is Doctor's thinking needed?

### S U M M A R Y

Asthma and COPD are the most frequent chronic airway diseases. Their treatment may generate significant burden for the health service providers. Thus, efficient and evidence based medicine treatment of asthma and COPD seems to be important. The benefit/cost ratio is also an issue when the current guidelines leave a lot of space for therapy individualization. Although international guidelines were implemented more than decade ago, asthma and COPD therapy are far from guidelines in real word and sometimes even far from common sense. This review is focused on some controversial aspects of health system utilization in treatment of both diseases.

**Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należą do najczęstszych chorób układu oddechowego w Polsce i na świecie. Są także chorobami, których leczenie generuje największe koszty zarówno dla firm ubezpieczeniowych jak i dla pacjentów. Skuteczne, zgodne z EBM (Evidence Based Medicine, medycyna oparta na dowodach naukowych) leczenie obu tych chorób ma zasadnicze znaczenie. Międzynarodowe zalecenia dotyczące leczenia astmy i POChP pozostawiają wiele miejsca na indywidualizację terapii. Dane dotyczące stosowania leków w obu tych chorobach zarówno w Polsce jak i na świecie wskazują na brak takich zachowań terapeutycznych u lekarzy. Dość często w leczeniu u astmy i POChP zastosowanie znajdują leki, na których skuteczność i bezpieczeństwo nie ma przekonujących dowodów. Coraz częściej pacjenci przyjmują niektóre leki nie tylko niezgodnie z międzynarodowymi zaleceniami ale także prawdopodobnie całkowicie niepotrzebnie. Niniejszy artykuł omawia niektóre typowe zachowania terapeutyczne w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.**

Pawliczak R.: Meandry terapii astmy i POChP – czy lekarz powinien myśleć?. *Alergia*, 2008, 2: 31-35

## Wziewne glikokortykosteroidy w leczeniu astmy oskrzelowej – fakty, o których czasem nie pamiętamy

Dla większości lekarzy zarówno specjalistów (alergologów i pulmonologów), jak i lekarzy rodzinnych wysoka skuteczność wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) w leczeniu astmy nie ulega wątpliwości. Leki te są prawdopodobnie najskuteczniejszymi z obecnie stosowanych w leczeniu astmy.

Ostatnio pojawiło się szereg artykułów skazujących na fakt, że pomimo dużej skuteczności wGKS oraz dużego spektrum działania przeciwzapalnego (glikokortykosteroidy hamują większość procesów zapalnych w astmie, poza wytwarzaniem i działaniem leukotrienów cysteinylowych), leki te prawdopodobnie nie zmieniają historii naturalnej choroby (1, 2).

Ich znaczenie w odwracaniu naturalnego przebiegu choroby jest prawdopodobnie niewielkie, pomimo znacznej skuteczności w kontrolowaniu procesu zapalnego i objawów astmy. Wydaje się, że ich wpływ na zjawisko przebudowy oskrzeli jest prawdopodobnie zmienny osobniczo (zależy od pacjenta, być może fenotypu astmy oskrzelowej) i być może niewielki. Istnieje także grupa pacjentów, którzy uzyskują niewielkie korzyści z wGKS, stosowanych samodzielnie, w typowych dawkach (3). Do grupy tej należą na przykład pacjenci palący czynnie lub biernie tytoń, lub też chorzy z zapaleniem neutrocytarnym. W takiej sytuacji stosowanie równoległe leków antyleukotrienowych (LTRA) lub teofiliny, czy inhibitorów fosfodiesterazy IV, może przynosić wymierne efekty terapeutyczne (4). Współczesne zalecenia dotyczące leczenia astmy, posługujące się tabelkami terapii, często te istotne informacje pozostawiają, gdzieś w tekście, co nie zawsze dociera do lekarzy. Należy pamiętać, że zwiększanie dawki wGKS podczas leczenia astmy ma sens do pewnego momentu i przekraczanie dawki 1600 mcg BDP nie ma większego pożytku terapeutycznego, zwiększa natomiast możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

**Odpowiedź kliniczna na wGKS nie ma charakteru liniowego i w pewnym momencie osiąga plateau, gdzie skuteczność maleje, natomiast zwiększa się liczba działań niepożądanych.**

Obecne na rynku wGKS najnowszej generacji (jak np. cyklezonid) mają szereg zalet, które zwiększają ich bezpieczeństwo i poprawiają skuteczność leczenia (5, 6). Cyklezonid jest praktycznie w śladowym stopniu aktywny w gardle i w obrębie krtani. W związku z zastosowaniem nośnika HFA, w którym lek się rozpuszcza, osiąga lepszą depozycję płucną, niż większość innych preparatów. Aktywny w obrębie błony śluzowej oskrzeli (tam gdzie znajdują się wystarczające stężenia esteraz rozkładających cyklezonid do des-cyklezonidu) wydaje się być wziewnym glikokortykosteroidem zbliżonym od ideału.

**Wysoka koncentracja płucna przez 24 godziny od chwili podania, niska dostępność biologiczna, duża siła wiązania z receptorem GR oraz niewielka aktywność leku w krtani, czy gardle wydaje się być znaczącym atutem.**

Dotychczasowe badania i doświadczenia z tym lekiem wskazują na jego bardzo dobry profil bezpieczeństwa, co ma szczególnie znaczenie podczas leczenia najmłodszych pacjentów (7).

**W najbliższym czasie lekarze będą mogli także stosować inne nowe cząsteczki, takie jako furoinian flutikazonu, czy ultramikronizowane formułacje proszkowe obecnych dotychczas na rynku preparatów.**

Widać tu wyraźną rolę firm innowacyjnych, które starają się dostarczać, jeśli nie całkowicie nowych leków, to przynajmniej udoskonalać te istniejące.

## Długodziałające $\beta$ -mimetyki w leczeniu astmy oskrzelowej – potrzebne? Bezpieczne? Ważne?

Długodziałające  $\beta$ -mimetyki są jednymi z częściej stosowanych leków w przewlekłej terapii astmy. Znacząco podnoszą one koszt leczenia. Dziś, po wielu latach badań, w dalszym ciągu istnieje szereg wątpliwości, co do ich działania przeciwzapalnego (8). Podobne wątpliwości związane z synergistycznym działaniem długodziałających  $\beta$ -mimetyków razem z wGKS także nie zostały rozwiązane. Dotychczas dostępne dane wskazują na fakt, że zasadnicze działanie terapeutyczne długodziałających  $\beta$ -mimetyków jest związane z rozkurczaniem mięśni gładkich oskrzeli via B2AR. Jednocześnie istnieje cały szereg danych, w tym meta-analiz, sugerujących, że leki te, szczególnie wtedy, gdy są stosowane bez jednoczesnego wystarczającego leczenia przeciwzapalnego (odpowiedniej dawki wGKS oraz leków antyleukotrienowych), stwarzają warunki, w których pojawia się zjawisko utraty kontroli astmy prowadzące do zaostrzenia choroby(9) (10-12). Zaostrzenie to prawdopodobnie przez dłuższy czas jest nieme klinicznie (bezobjawowe), ponieważ pacjent nie ma poczucia duszności, prawidłowe przepływy w drogach oddechowych zapewnia mu rozkurczający efekt pobudzenia układu  $\beta$ -adrenergicznego. Dopiero po pewnym czasie dochodzi do przełamania tego zjawiska przez nasilający się proces zapalny, konsekwencją tego jest nagłe, być może zagrażające życiu zaostrzenie astmy. Warto podkreślić, że przedstawiona przeze mnie sekwencja zdarzeń jest tylko hipotezą, brak badań klinicznych, które mogłyby ją bezpośrednio potwierdzić.

**Tabela 1** Leczenie astmy i POChP – rzeczywistość i racjonalna terapia

Leczenie astmy		Leczenie POChP	
Rzeczywistość	Racjonalna terapia*	Rzeczywistość	Racjonalna terapia*
wGKS+LABA	wGKS	wGKS+LABA	Terapia antynikotynowa
	LTRA (szczególnie u pacjentów z nieżytem nosa i u chorych z niskim zapotrzebowaniem na wGKS)		LABA
	+LABA (u pacjentów z istotną odracalnością obturacji lub dużą zmiennością parametrów wentylacyjnych, po upewnieniu się, że pacjent przyjmuje wystarczające dawki leków przeciwzapalnych)		+wGKS u chorych z mieszanym fenotypem astma /POChP
	Nowe wGKS o lepszej depozycji mniejszych działaniach niepożądanych		Inhibitory fosfodiesterazy IV
	Swoista immunoterapia wszędzie tam gdzie jest bezpieczna i możliwa		Rehabilitacja oddechowa

Dostępne dzisiaj badania i meta-analizy wskazują, że stosowanie LABA, szczególnie bez jednoczesnego wystarczającego leczenia przeciwzapalnego mogą być związane ze

zwiększoną liczbą zgonów (11). Zjawisko to prawdopodobnie może występować szczególnie u pacjentów z ciężką chorobą, u chorych charakteryzujących się złą współpracą z lekarzem, u pacjentów rzadko pojawiających się na wizytach kontrolnych oraz u pacjentów rasy czarnej, a także u dzieci (13). Jak to możliwe, że istnieją jednocześnie setki publikacji wskazujących na fakt, że LABA zmniejszają liczbę zaostrzeń astmy u dorosłych? Być może związane jest to z mało restrykcyjną definicją zaostrzenia stosowaną w większości badań klinicznych. Większość dużych opublikowanych badań klinicznych posługuje się definicją zaostrzenia uwzględniającą spadek PEF lub FEV1, jako wystarczający warunek do rozpoznania zaostrzenia. Stosowanie leków poprawiających przepływy w drogach oddechowych może preferencyjnie zmniejszać liczbę zaostrzeń definiowanych (lub współdefiniowanych) jedynie przez spadek FEV1 czy PEF. Zaostrzenie lekkie i średnie definiowane bywa na podstawie symptomatologii (score objawów) lub krótkotrwałego pogorszenia PEF, a nie na podstawie „twardego” punktu końcowego, jakim np. jest częstość hospitalizacji, czy częstość wizyt na oddziałach ratunkowych. Dlatego może się zdarzyć, że LABA jako leki typowo objawowe, rzeczywiście zmniejszają częstość zaostrzeń lekkich i średnich, niestety być może przyczyniają się do mniej licznych, ale istotniejszych z punktu widzenia klinicznego zaostrzeń ciężkich. W opinii wielu fachowców wyrażonych w trakcie konferencji ATS 2008, definicja zaostrzenia dla potrzeb badań klinicznych w astmie wymaga ponownego uzgodnienia tak, aby oddzielić je wyraźnie od okresowych, normalnych w astmie fluktuacji kontroli choroby!

**Obecnie obowiązujące standardy leczenia astmy są daleko bardziej wstrzemięźliwe, jeśli chodzi o zalecanie stosowania LABA w leczeniu astmy. GINA 2007 wyraźnie wskazuje na możliwość wyboru intensyfikacji leczenia w razie braku kontroli astmy: dodanie LABA do stosowanej dawki wGKS, zwiększenie dawki wGKS, dodanie LTRA do wGKS albo dodanie teofiliny.**

Dwie pierwsze możliwości są preferowane przez zalecenia w związku z największą liczbą publikacji dokumentujących to postępowanie. Innym interesującym elementem wpływającym na skuteczność LABA jest dobór pacjentów do badań klinicznych nad LABA czy kombinacją wGKS+LABA. Wszystkie protokoły współczesnych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem leków w astmie oskrzelowej jako jeden z elementów selekcji wskazują odwracalność obturacji, mierzoną jako poprawę FEV1 w 15-20 minut po zażyciu przez pacjenta 200-400 mcg salbutamolu. Aby pacjent został włączony do badania odwracalność obturacji winna wynosić, co najmniej 12 % lub 200 ml w stosunku do wartości wyjściowej lub należnej. W części badań nad LABA lub lekami w kombinacji, tam, gdzie wartości takie są publikowane, okazuje się, że średnia odwracalność obturacji u pacjentów w badaniu jest większa niż 20 % (14). Jednoznacznie wskazuje to na selekcję chorych o dużej tendencji do odwracalności obturacji oskrzeli. Jak ma się to do typowych parametrów wentylacyjnych naszych pacjentów w naszych gabinetach? Nie ma aktualnych wystarczająco dobrze przeprowadzonych badań populacyjnych nad odwracalnością obturacji w astmie. Właściwie jedynym badaniem jest praca wykonana na grupie przypadkowych pacjentów chorych na astmę oskrzelową. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, to, że odwracalność obturacji oskrzeli przekraczająca 12 % występuje zaledwie u około 7 % pacjentów (15).

**Warto przypomnieć, że zarówno LABA jak i leki w kombinacji (wGKS+LABA) są prawdopodobnie nadużywane w leczeniu astmy oskrzelowej, zwiększając koszty takiego leczenia. Istnieje wiele dobrych dowodów na fakt, że wprowadzenie leków w kombinacji zwiększa drastycznie liczbę pacjentów ich stosujących (16).**

- Czy takie postępowanie jest uzasadnione?
- Jacy chorzy powinni stosować LABA?

Szczegółowa analiza badań klinicznych dość jednoznacznie wskazuje na fakt, że długodziałające  $\beta$ -mimetyki przynoszą korzyści szczególnie tym pacjentom chorym na astmę, którzy:

- pomimo dobrej współpracy i otrzymywania pełnego leczenia przeciwzapalnego, nie uzyskują całkowitej kontroli choroby
- mimo otrzymywania pełnego leczenia przeciwzapalnego mają dużą odwracalność obturacji, dużą zmienność dobową FEV<sub>1</sub>, częste nieinfekcyjne zaostrzenia występujące ze świstami
- dorośli z dobrą współpracą, akceptujący stosowanie leków wziewnych, poprawnie przyjmujący te leki

Warto pamiętać, że stosowanie LABA u pacjentów wymaga zawsze (na każdej wizycie kontrolnej) upewnienia się, czy pacjent przyjmuje przepisane przez lekarza leki przeciwzapalne oraz czy stosuje je przewlekle, w zalecanych dawkach.

**Wreszcie należy przypomnieć wyniki z badania GOAL, gdzie mimo stosowania wGKS i LABA (a także u części pacjentów GKS doustnych) średnio niemal połowa pacjentów nie uzyskiwała kryteriów pełnej kontroli choroby (17). Wydaje się, że wGKS i LABA nie rozwiązują problemu uzyskiwania pełnej kontroli choroby u znacznej części pacjentów. Wskazuje to na potrzebę dalszych badań nad nowymi cząsteczkami i nowymi strategiami wykorzystywania już istniejących leków.**

## Druga strona medalu – współczesne leczenie POChP

Astma i POChP w praktyce lekarskiej to nie wyraźnie oddzielone dwie choroby, ale cały szereg pacjentów, z których część wykazuje cechy spełniające definicję kliniczną astmy, a nie spełniające definicji POChP, część prezentuje wyłącznie klinikę odpowiadającą POChP i nie ma żadnych wątpliwości, że nie chorują oni na astmę, ale część, prawdopodobnie znacząca – prezentuje cechy wspólne dla astmy i POChP.

- Jak sklasyfikować chorego, który ma 59 lat, palił 20 lat, od 20 lat nie pali, ma od 40 lat objawy astmy, nie ma odwracalności obturacji, nie spełnia spirometrycznych cech POChP, nie ma klinicznych cech rozedmy, w niewielkim stopniu reaguje na wziewne GKS?
- Czy też pacjenta, który nigdy nie chorował na astmę, nigdy nie palił, w wieku 55 lat ma objawy nienapadowej duszności, odwracalność obturacji w zakresie FEV<sub>1</sub> 230 ml, spełnia kryteria spirometryczne obturacji, wykazuje duże zmiany w drobnych drogach oddechowych i ma dobrą reakcję na leczenie wGKS.
- Czy taki pacjent choruje na astmę, czy na POChP?

Kłopoty z rozpoznaniem stanów pośrednich pomiędzy astmą oskrzelową i POChP, różnymi fenotypami obturacji („asthma is a complex of weezing diseases”, Taylor, ATS 2008), w sposób bezpośredni prowadzą do ustalania dyskusyjnych schematów postępowania terapeutycznego. Warto zauważyć, że tak naprawdę, z punktu widzenia formalnego niewiele wiemy o reakcjach tych chorych na leki, bo badania kliniczne skutecznie, poprzez restrykcyjne kryteria włączenia, wykluczają takich chorych z masowych badań klinicznych kontrolowanych z placebo

Sporo wątpliwości budzą też współczesne strategie leczenia. Z wielu badań, wynika, że dominującymi komórkami w nacieku zapalnym oskrzeli w POChP są neutrofile (18-20). Wziewne GKS wydają się natomiast hamować aktywność głównie eozynofilów, prawdopodobnie wpływając w niewielkim stopniu (lub w ogóle!) na aktywność neutrofilów. U większości pacjentów chorych na POChP mamy do czynienia ze względną opornością na wGKS, posiadają oni mniej aktywnej, zdolnej do wiązania formy receptora dla glikokortykosteroidów GR $\alpha$ , więcej natomiast nieaktywnej, niewiążącej leków formy GR $\beta$  (21). Istnieją dane, że zjawisko to może być, co najmniej częściowo odwracalne przez

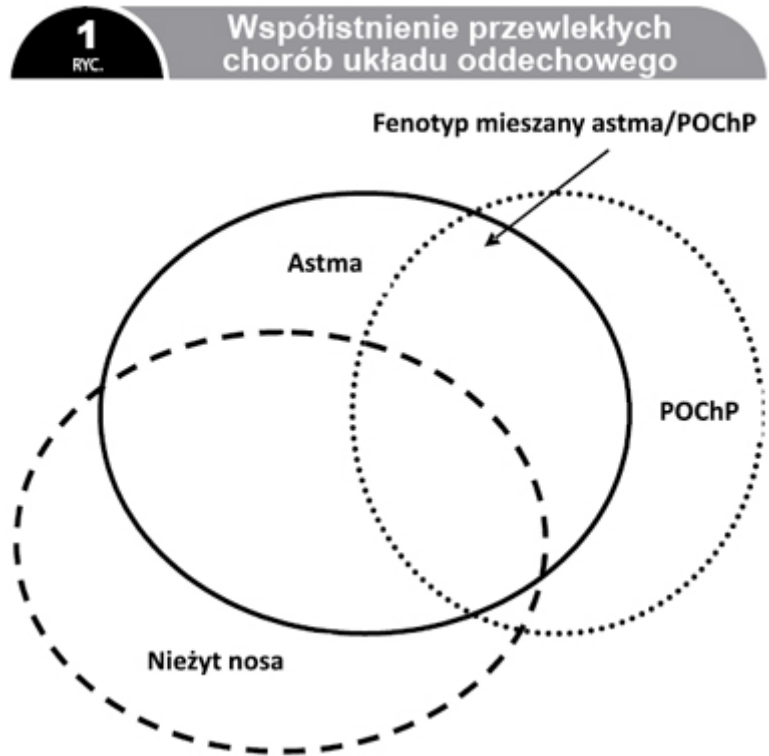
stosowanie teofiliny (22). W przeciwieństwie do astmy oskrzelowej, pozycja LABA w leczeniu POChP wydaje się być zupełnie jasna. Leki te mają zadowalający profil bezpieczeństwa i są skuteczne, jeśli chodzi o zapobieganie zaostrzeniom i utrzymywanie parametrów wentylacyjnych pacjentów z POChP. Dobra tolerancja, skuteczność i bezpieczeństwo LABA spowodowały duże zainteresowanie stosowaniem w leczeniu POChP leków w kombinacji (wGKS+LABA). Początkowe, niewielkie badania kliniczne poświęcone tym lekom były dość zachęcające.

Właściwie dopiero pojawienie się badania TORCH wzbudziło pewne wątpliwości (23).

Czy wziewne glikokortykosteroidy są skuteczne w leczeniu POChP? Dokładna analiza tego badania każe wnioskować, że zarówno salmeterol sam, jak i monoterapia flutikazonem oraz kombinacja tych leków nie wpływają istotnie na obniżenie śmiertelności w tej chorobie, a cały efekt zmniejszający liczbę przede wszystkim średnich i lekkich zaostrzeń w przypadku kombinacji, wynika jedynie z pozytywnego efektu związanego z działaniem LABA, a nie steroidu! Dziś wiemy, że jedynym skutecznym postępowaniem w leczeniu POChP jest zrezygnowanie z palenia tytoniu przez pacjentów palących, a życie pacjentów chorych na ciężkie POChP przedłuża praktycznie tylko tlenoterapia. Pewną rolę spełniają tu także urządzenia wspomagające leczenie nakładających się zaburzeń oddychania podczas snu. Dane z kontrolowanych badań klinicznych wskazują także na istotną rolę nowoczesnych leków przeciwcholinergicznym w leczeniu POChP (24, 25). Warto jednak pamiętać, że jeden z leków należących do tej grupy otrzymał ostatnio od FDA black-box warning, choć nie wykluczone, że negatywny efekt w odniesieniu do udarów mózgu jest tu jedynie statystycznym artefaktem. W poprzednich wydaniach międzynarodowych standardów leczenia POChP występował test odwracalności obturacji glikokortykosteroidami, czyli próba polegająca na ocenie, jak pacjent zareaguje na wprowadzenie do leczenia POChP odpowiedniej dawki GKS. Test ten posługiwał się średnią dawką GKS doustnych, a odwracalność po 1-2 tygodniach leczenia doustnymi GKS powinna wynosić 15% lub 200 ml w zakresie FEV1. Test ten był szeroko krytykowany ze względu na znaczną zmienność (dobową/tygodniową) FEV1. Był także dość niewygodny dla pacjenta. Niemniej jednak dostarczał cennej informacji – odpowiadał na pytanie czy proces zapalny u pacjenta odpowiada na leczenie GKS? Może, zatem powrócić do praktyki testowego leczenia wysokimi dawkami wGKS, u chorych z pogranicza astmy i POChP?

**Warto zwrócić uwagę na fakt, że wGKS mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów z FEV1<50% wartości należnej i częstymi zaostrzeniami (co najmniej trzema w ciągu ostatnich trzech lat). Tak, więc stosowanie GKS w „czystym” POChP powinno dotyczyć stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów!**

Wyniki badania TORCH spowodowały wprowadzenie do zaleceń GOLD w 2007 roku informacji, że stosowanie kombinacji zmniejsza częstość zaostrzeń choroby, poprawia



stan zdrowia pacjentów, ale nie ma żadnego wpływu na spadek FEV1 obserwowany w dłuższym czasie. Wydaje się, że zapis ten będzie musiał ulec modyfikacji, gdyż jak wspomniano wcześniej analiza czynnikowa badania TORCH (factorial analysis) wyraźnie wskazuje na brak efektu wGKS, a jedynie składowej LABA!

**Co ważniejsze bezpieczeństwo i długookresowa skuteczność wGKS w POChP nie są znane (nie ma dostępnych dobrych badań na ten temat). Co ważniejsze dla lekarzy i pacjentów stosowanie wGKS zwiększa częstość zachorowań na zapalenie płuc u pacjentów z POChP i nie zmniejsza globalnej liczby zgonów z powodu POChP (23, 26).**

Można zadać sobie pytanie, jakie tak naprawdę znaczenie mają wziewne GKS i leki w kombinacji (wGKS+LABA) w leczeniu POChP? Częstość zaostrzeń ma się zmniejszać, liczba zapaleń płuc zwiększa się, parametry wentylacyjne się nie zmieniają, liczba zgonów nie maleje. Może więc wGKS nie są potrzebne w „czystym” POChP, a wystarczą stosowane w monoterapii LABA (ewentualnie SABA lub leki przeciwcholinergiczne czy teofilina) oraz rehabilitacja oddechowa, a przede wszystkim porzucenie nałogu palenia tytoniu?

## Co to jest POChP

**Jeśli zestawimy te dane z badań klinicznych i epidemiologicznych z faktem, że duża grupa pacjentów chorych na POChP pali nadal papierosy (czynnie lub biernie), a istnieje cały szereg badań wyraźnie wskazujących na znaczącą oporność pacjentów palących tytoń na wGKS (zjawisko to być może odwraca teofilina), a dodatkowo zapalenie w POChP ma charakter neutrofilowy – okaże się, że nie ma racjonalnych podstaw do stosowania wGKS w leczeniu większości przypadków „prawdziwego” POChP.**

Warto pamiętać, że POChP jest chorobą ogólnoustrojową: charakteryzuje się zmniejszeniem masy mięśniowej (na skutek apoptozy mięśni i atrofii z powodu niskiej aktywności fizycznej), wyniszczeniem (zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej), osteoporozą, przewlekłą niedokrwistością normochromiczną, normocytową, depresją i innymi zaburzeniami psychicznymi, zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby sercowo – naczyniowe (ogólnoustrojowym wykładnikiem zapalnym jest podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w surowicy).

**Za większość układowej patologii w POChP prawdopodobnie odpowiada ogólnoustrojowe działanie mediatorów zapalenia takich jak TNF czy IL-6 i IL-8.**

Skoro, więc POChP jest chorobą całego organizmu, czy nie należy jej leczyć także systemowo – lekami działającymi systemowo? Podjęto szereg prób w tym zakresie. Dotychczasowe doświadczenia z przeciwciałami anty-TNF (infiximab) były zniechęcające, występowało wiele poważnych działań niepożądanych (nowotwory!). Liczba badań nad stosowaniem LTRA w POChP jest niewystarczająca. Duże badania nad preparatami teofiliny o wydłużonym czasie działania wskazują głównie na jej działanie rozszerzające mięśnie gładkie oskrzeli oraz poprawiające aktywność ośrodka oddechowego, dane na temat działania teofiliny poza mięśniami oskrzeli pochodzą przede wszystkim z badań in vitro i są ciągle przedmiotem kontrowersji. Należy podkreślić, że efekty teofiliny związane ze zmniejszaniem nabytej w wyniku palenia sterydooporności nie są zależne od blokowania PDE, a prawdopodobnie od blokowania jednej ze specyficznych kinaz fosforylujących (PI3) enzym HDAC2, kluczowy dla regulacji nasilenia transkrypcji przez receptor GR. Działanie to wymaga niskich stężeń

teofiliny, znacznie poniżej stężeń rozszerzających oskrzela i poniżej stężeń mogących prowokować działania niepożądane.

**Pewną nadzieję stanowi nowa grupa leków doustnych należących do względnie selektywnych inhibitorów fosfodiesterazy IV. Należy do nich m.in. roflumilast i cilomilast. Leki będące w większości krajów Europy w trakcie procedury rejestracyjnej wydają się mieć obok typowego dla inhibitorów fosfodiesteraz działania rozkurczającego mięśnie gładkie także silne działanie przeciwzapalne głównie dotyczące neutrofilów (27, 28). Leki te zmniejszają także naciek zapalny złożony z granulocytów obojętnochłonnych.**

Badania kliniczne sugerują, że mogą one mieć istotne znaczenie w kontroli POChP, zmniejszając liczbę zaostrzeń i poprawiając jakość życia (29). W porównaniu z nieselektywnymi inhibitorami fosfodiesteraz leki te posiadają lepszy indeks terapeutyczny, mniej kłopotliwych działań niepożądanych i mają lepszy profil bezpieczeństwa (zwłaszcza roflumilast). Wiele danych z badań klinicznych może wskazywać, że mogą stać się grupą leków ważnych w POChP, a być może także znajdują zastosowanie w leczeniu astmy ciężkiej, gdzie zapalenie neutrofilowe jest jednym z ważnych elementów, odpowiadających prawdopodobnie za ciężkość przebiegu choroby i jej oporność na leczenie.

## Podsumowanie

Współczesne zalecenia dotyczące leczenia astmy oskrzelowej i POChP powstają na skutek analizy szeregu badań klinicznych, spełniających surowe kryteria EBM. Pozornie wydaje się, że rolą tych zaleceń jest uproszczenie, ułatwienie życia lekarza, szczególnie lekarza POZ. Jednak interpretacja tych zaleceń często prowadzi do nadmiernego uproszczenia zarówno diagnostyki, jak i leczenia.

**Ani astma ani POChP nie są chorobami, gdzie lekarz (bez względu na wyuczoną czy wykonywaną specjalizację) może powiedzieć – mam złoty standard postępowania ten lek wystarczy u 95% moich pacjentów. Takie działanie może prowadzić do wypaczenia terapii, zwiększa dramatycznie nieuzasadnione koszty leczenia i nie przynosi prawdopodobnie proporcjonalnych do kosztów korzyści ani pacjentowi ani systemowi opieki zdrowotnej czy ubezpieczycielowi. Obie choroby wymagają indywidualizacji terapii dla każdego pacjenta. Wymagają od lekarza myślenia i rozsądku.**

### Piśmiennictwo:

- Guilbert, T. W., W. J. Morgan, R. S. Zeiger, D. T. Mauger, S. J. Boehmer, S. J. Szefler, L. B. Bacharier, R. F. Lemanske, Jr., R. C. Strunk, D. B. Allen, G. R. Bloomberg, G. Heldt, M. Krawiec, G. Larsen, A. H. Liu, V. M. Chinchilli, C. A. Sorkness, L. M. Taussig, and F. D. Martinez. 2006. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 354(19):1985-97.
- Bisgaard, H., M. N. Hermansen, L. Loland, L. B. Halkjaer, and F. Buchvald. 2006. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354(19):1998-2005.
- Martin, R. J., S. J. Szefler, T. S. King, M. Kraft, H. A. Boushey, V. M. Chinchilli, T. J. Craig, E. A. Dimango, A. Deykin, J. V. Fahy, E. Israel, S. C. Lazarus, R. F. Lemanske, Jr., F. T. Leone, G. R. Pesola, S. P. Peters, C. A. Sorkness, L. A. Szwejbka, and M. E. Wechsler. 2007. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):73-80.
- Price, D. B., A. Swern, C. A. Tozzi, G. Philip, and P. Polos. 2006. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 61(6):737-42.
- Manning, P., P. G. Gibson, and T. J. Lasserson. 2008. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD007031.
- Erin, E. M., A. S. Zacharasiewicz, G. C. Nicholson, A. J. Tan, H. Neighbour, R. Engelstatter, M. Hellwig, O. Minn Kon, P. J. Barnes, and T. T. Hansel. 2008. Rapid Anti-Inflammatory Effect of Inhaled Ciclesonide in Asthma: a Randomised, Placebo-Controlled Study. *Chest*.
- Skoner, D. P., J. Maspero, and D. Banerji. 2008. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 121(1):e1-14.
- Wallin, A., M. Sue-Chu, L. Bjermer, J. Ward, T. Sandstrom, A. Lindberg, B. Lundback, R. Djukanovic, S. Holgate, and S. Wilson. 2003. Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 112(1):72-8.
- Bacharier, L. B., A. Boner, K. H. Carlsen, P. A. Eigenmann, T. Frischer, M. Gotz, P. J. Helms, J. Hunt, A. Liu, N. Papadopoulos, T. Platts-Mills, P. Pohunek, F. E. Simons, E. Valovirta, U. Wahn, and J. Wildhaber. 2008. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63(1):5-34.
- Rider, N. L., and T. J. Craig. 2006. A safety review of long-acting beta2-agonists in patients with asthma. *J Am Osteopath Assoc* 106(9):562-7.
- Salpeter, S. R., N. S. Buckley, T. M. Ormiston, and E. E. Salpeter. 2006. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 144(12):904-12.
- Walters, E. H., P. G. Gibson, T. J. Lasserson, and J. A. Walters. 2007. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev*(1):CD001385.
- Bisgaard, H. 2003. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 36(5):391-8.
- Kuna, P., M. J. Peters, A. I. Manjra, C. Jorup, I. P. Naya, N. E. Martinez-Jimenez, and R. Buhl. 2007. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 61(5):725-36.
- Eliasson, O., and A. C. Degraff, Jr. 1985. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 132(4):858-64.
- Bisgaard, H., and S. Szefler. 2007. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 42(8):723-8.
- Bateman, E. D., H. A. Boushey, J. Bousquet, W. W. Busse, T. J. Clark, R. A. Pauwels, and S. E. Pedersen. 2004. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 170(8):836-44.
- Snoeck-Stroband, J. B., T. S. Lapperre, M. M. Gosman, H. M.



Boezen, W. Timens, N. H. ten Hacken, J. K. Sont, P. J. Sterk, and P. S. Hiemstra. 2008. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 31(1):70-7. 19. Pletz, M. W., M. Ioanas, A. de Roux, O. Burkhardt, and H. Lode. 2004. Reduced spontaneous apoptosis in peripheral blood neutrophils during exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 23(4):532-7. 20. Tsoumakidou, M., N. Tzanakis, D. Kyriakou, G. Chrysofakis, and N. M. Siafakas. 2004. Inflammatory cell profiles and T-lymphocyte subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 34(2):234-40. 21. Korn, S. H., F. B. Thunnissen, G. J. Wesseling, J. W. Arends, and E. F. Wouters. 1998. Glucocorticoid receptor mRNA levels in bronchial epithelial cells of patients with COPD: influence of glucocorticoids. *Respir Med* 92(9):1102-9. 22. Ito, K., S. Yamamura, S. Essilfie-Quaye, B. Cosio, M. Ito, P. J. Barnes, and I. M. Adcock. 2006. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J Exp Med* 203(1):7-13. 23. Calverley, P. M., J. A. Anderson, B. Celli, G. T. Ferguson, C. Jenkins, P. W. Jones, J. C. Yates, and J. Vestbo. 2007. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356(8):775-89. 24. Aaron, S. D., K. L. Vandemheen, D. Fergusson, F. Maltais, J. Bourbeau, R. Goldstein, M. Balter, D. O'Donnell, A. McIvor, S. Sharma, G. Bishop, J. Anthony, R. Cowie, S. Field, A. Hirsch, P. Hernandez, R. Rivington, J. Road, V. Hoffstein, R. Hodder, D. Marciniuk, D. McCormack, G. Fox, G. Cox, H. B. Prins, G. Ford, D. Bleskie, S. Doucette, I. Mayers, K. Chapman, N. Zamel, and M. FitzGerald. 2007. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146(8):545-55. 25. Bateman, E. D., M. van Dyk, and A. Sagriotis. 2008. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 21(1):20-5. 26. Nannini, L. J., C. J. Cates, T. J. Lasserson, and P. Poole. 2007. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD006826. 27. Grootendorst, D. C., S. A. Gauw, R. M. Verhoosel, P. J. Sterk, J. J. Hospers, D. Bredenbroeker, T. D. Bethke, P. S. Hiemstra, and K. F. Rabe. 2007. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 62(12):1081-7. 28. Sanz, M. J., J. Cortijo, and E. J. Morcillo. 2005. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther* 106(3):269-97. 29. Calverley, P. M., F. Sanchez-Toril, A. McIvor, P. Teichmann, D. Bredenbroeker, and L. M. Fabbri. 2007. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176(2):154-61.

---

Adres autora:

ul. Pomorska 251 bud C5 pok. 46, 92-213 Łódź,  
rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

Zamknij

Drukuj