

# Glikokortykosteroidy wziewne w leczeniu astmy oskrzelowej

Prof. dr hab. n. med.  
**Marek Jutel**

Dr med.  
**Katarzyna Solarewicz-  
Madejek**

Mgr inż.  
**Agnieszka Węgrzyn**

Katedra i Zakład Immunologii  
Klinicznej AM we Wrocławiu  
Kierownik Katedry: Prof. dr hab.  
med. Marek Jutel

T E R A P I A

## Inhaled glucocorticoids in the treatment of bronchial asthma

### S U M M A R Y

Inhaled glucocorticoids (iGCS) have an undisputed position in the treatment of asthma. Their effects on cells and tissues of the respiratory tract include numerous phenomena and processes leading to inflammation resolution and inhibition of inappropriate remodeling of the bronchi. Currently there are 2 basic molecular mechanisms of action of these drugs described: genomic and non-genomic. Most of the clinically desired effects of the iGCS is mediated via the mechanism of genomic inhibition of proinflammatory gene function (transrepression), as well as not fully understood fast non-genomic mechanisms. Selection of the proper drug, based on its known pharmacological properties, is crucial in the achieving good asthma control..

**Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) posiadają niekwestionowaną pozycję w terapii astmy oskrzelowej. Ich działanie na komórki i tkanki dróg oddechowych obejmuje liczne zjawiska i procesy prowadzące do wyciszenia odczynu zapalnego i zahamowania niewłaściwej przebudowy oskrzeli. Obecnie opisywane są 2 podstawowe mechanizmy molekularnego działania tych leków: genomowy i niegenomowy. Większość z pożądaných klinicznie efektów działania wGKS opartych jest o mechanizm genomowy hamowania funkcji genów prozapalnych (transrepresję), a także o nie do końca poznane szybkie mechanizmy pozagenomowe. Dobór właściwego leku na podstawie znanych jego właściwości farmakologicznych jest jednym z najistotniejszych czynników warunkujących dobrą kontrolę astmy.**

Jutel M.: Glikokortykosteroidy wziewne w leczeniu astmy oskrzelowej. *Alergia*, 2011, 2: 15-19

Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) są stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej od ponad 40 lat [1]. W chwili obecnej należą one do grupy podstawowych leków kontrolujących przebieg choroby (GINA 2010) [2]. Dowiedziono, że stosowanie wGKS zmniejsza śmiertelność i ryzyko hospitalizacji z powodu astmy, zmniejszając nadreaktywność oskrzeli, poprawiając czynność płuc, redukując typowe objawy astmy i prowadząc do uzyskania jej kontroli [3]. Wykazano, że stosowanie GKS prowadzi do

wygaszenia procesu zapalnego poprzez wpływ m.in. na limfocyty, makrofagi, eozynofile, komórki tuczne i komórki dendrytyczne oraz zahamowania postępu patologicznej przebudowy oskrzeli (remodelingu).

## Molekularne mechanizmy działania glikokortykosteroidów

Efekt przeciwzapalny glikokortykosteroidów (GKS), oceniany na podstawie parametrów klinicznych, pojawia się po ok. 4-24 godzinach od podania leku [4]. Niektóre efekty kliniczne działania GKS zachodzą jednak zbyt szybko (w ciągu sekund -kilkukilkudziesięciu minut, szczyt działania, to ok. 30-60 minut), by można je było tłumaczyć działaniem na procesy transkrypcji i replikacji. Obecnie opisywane są dwa podstawowe mechanizmy molekularne działania GKS, odpowiedzialne za przeciwzapalny efekt końcowy: mechanizm genomowy i pozagenomowy [5] (Ryc. 1).

**Do mechanizmów genomowych, mediowanych przez receptor cytoplazmatyczny glikokortykosteroidów (GR) należy:**

- **Aktywacja transkrypcji genów „przeciwzapalnych” (transaktywacja)**
- **Hamowanie prozapalnych czynników transkrypcyjnych (transrepresja)**
- **Hamowanie remodelingu chromatyny**
- **Postranskrypcyjna regulacja ekspresji genów.**

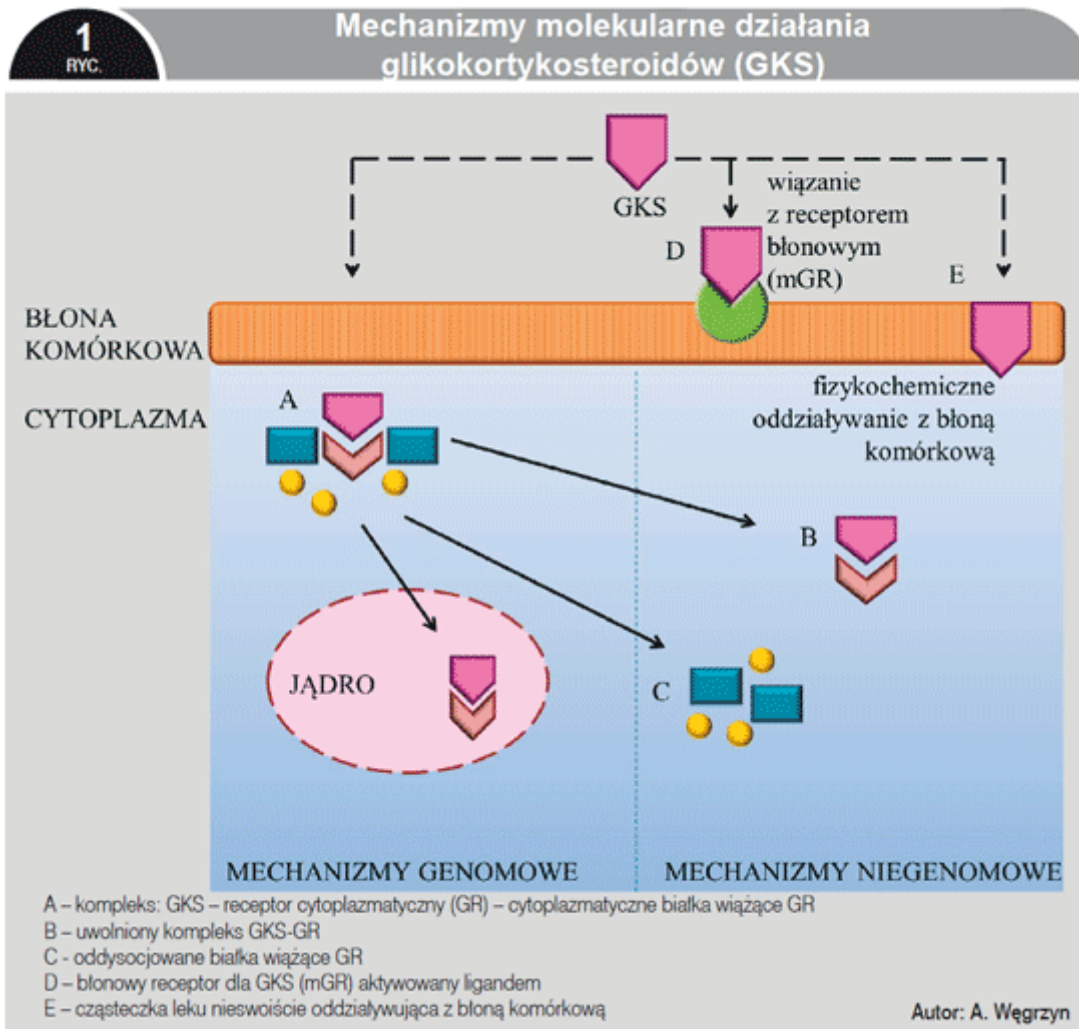
**Do mechanizmów niegenomowych zalicza się:**

- **Wiązanie z receptorem cytoplazmatycznym (GR)**
- **Wiązanie z receptorem błonowym (mGR)**
- **Fizykochemiczne oddziaływanie z błonami komórkowymi, bez pośrednictwa receptorów**
- **Hamowanie wychwytu zwrotnego norepinefryny.**

## Mechanizmy genomowe

### Transaktywacja

Związanie cząsteczki GKS przez jego cytoplazmatyczny receptor prowadzi do zmiany konformacyjnej receptora, jego oddysocjowanie od białek wiążących go w cytoplazmie (m.in. białka szoku cieplnego Hsp, kinazy aktywowane przez miogeny MAPK), translokacji kompleksu GKS-GR do jądra komórkowego i dimeryzacji receptora. W jądrze komórkowym domena DBD wiąże DNA w miejscu sekwencji nukleotydowej zwanej glukokortykoidowym elementem odpowiedzi (GRE), będącym obszarem promotorowym wielu genów i równocześnie miejscem wiązania różnych czynników transkrypcyjnych, w tym także MR. W konsekwencji dochodzi do indukcji ekspresji właściwych genów, aktywacji syntezy ich produktów [6]. Mechanizm transaktywacji genów jest uważany za najistotniejszy dla ogólnoustrojowych efektów metabolicznych, będących także objawami niepożądanymi stosowanej terapii GKS, w mniejszym stopniu dotyczy supresyjnego wpływu na odczyn zapalny [7].



## Transrepresja

Aktywowany kompleks GKS-GR może także wpływać hamująco na ekspresję pewnych genów przez oddziaływanie białko-białko bezpośrednio lub pośrednio z innymi jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi, jak np. NfκB, białko aktywujące -1 (AP-1), białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję (STAT), czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NfATc), który odpowiada z kolei za aktywację 2 ważnych dla odpowiedzi Th2-zależnej czynników transkrypcyjnych – STAT6 i GATA3, a także SMAD3/4 i wiele innych. Te czynniki transkrypcyjne stanowią istotny mechanizm odpowiedzi zapalnej, warunkując aktywację transkrypcji wielu prozapalnych cytokin, jak Il-1, TNf-α, GM-CSf, enzymów (iNOS, metaloproteinazy, kolagenaza), a także cytokin profilu Th2, zaangażowanych m.in. w proces zapalny i remodeling w astmie. Mechanizm transrepresji genów wydaje się być kluczowy dla oczekiwanego działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego stosowanych w terapii GKS; nie wymaga dimeryzacji receptora i występuje przy dużym stężeniu GKS (warunków miejscowych typowych dla terapii wGKS) [8]. Trwają prace nad nowoczesnymi agonistami GR, które zachowując funkcje transrepresyjne pozbawione byłyby funkcji transaktywacyjnych, a przez to wielu działań niepożądanych typowych dla terapii GKS [9].

## Hamowanie remodelingu chromatyny

Wykazano, że dla ekspresji genów mają znaczenie procesy acetylacji i deacetylacji histonów, warunkujące stopień kondensacji tych białek, a przez to dostępność polimerazy RNA do DNA i rozpoczęcie transkrypcji. Acetylacja białek histonowych przez kompleks enzymatyczny o aktywności acetylotransferazy histonowej (HAT) prowadzi do rozluźnienia struktury chromatyny, zaś deacetylacja histonów przez kompleks deacetylazy

histonowej (HDAC) hamuje proces transkrypcji. Wykazano, że aktywowany ligandem GR, prawdopodobnie w formie monomeru, a więc w formie preferowanej przy dużych stężeniach GKS, hamuje funkcje HAT poprzez interakcje z Nf-kB, AP-1, a promuje aktywność HDAC przez zwiększenie rekrutacji tego enzymu do jądra [10]. Stwierdzono, że m.in. w przewlekłych zapalnych chorobach dróg oddechowych dochodzi do zwiększonej aktywności HAT (astma) lub zmniejszonej HDAC (przewlekła obturacyjna choroba płuc – POChP, w niewielkim stopniu astma oskrzelowa), mogące tłumaczyć zwykle dużą efektywność GKS w astmie i pewną na nie oporność w POChP. Taka steroidooporność może też być wynikiem stresu oksydacyjnego (np. jako efekt palenia papierosów) lub „azotowego” (np. jako efekt stanu zapalnego) w komórkach, czy też wynikiem pewnych latentnych infekcji wirusowych.

Z kolei teofilina może przywracać aktywność HDAC, przyczyniając się do zmniejszenia steroidooporności i hamowania procesu zapalnego w przewlekłych zapalnych chorobach dróg oddechowych [11].

## Posttranskrypcyjna regulacja ekspresji genów

Transport i metabolizm materiału posttranskrypcyjnego, jakim jest mRNA, oraz translacja również mogą ulegać hamowaniu pod wpływem kompleksu GKS/GR, będąc jednym z mechanizmów przeciwzapalnego działania tych leków [12].

Wykazano ponadto, że mikroRNA, czyli krótkie fragmenty posttranskrypcyjnego RNA, które nie podlegają translacji, mogą ulegać represji pod wpływem terapii GKS. Stwierdzono, że taki mechanizm ma znaczenie dla indukcji apoptozy limfocytów, przez zmniejszenie ekspresji mikroRNA i zwiększenie przez to poziomu czynników proapoptotycznych [13]

Mechanizmy niegenomowe Wiązanie z receptorem cytoplazmatycznym (GR)

Jak wykazano, cytoplazmatyczny GR może odgrywać rolę w modyfikowaniu funkcji komórki bezpośrednio po zaktywowaniu go ligandem, w cytoplazmie. Zjawisko takie opisano dla hamującego wpływu efektu działania deksametazonu na aktywację kaskady kwasu arachidonowego poprzez hamowanie fosforylacji cytoplazmatycznej fosfolipazy A2 (cPLA2), mediowanej przez lipokortynę-1 [14]. Być może rolę w aktywacji/supresji pewnych zjawisk molekularnych w komórce po zadziałaniu GKS mają również białka uwalniane z kompleksu GR po związaniu go z ligandem (np. hsp90) [15].

Wiązanie z receptorem błonowym (mGR)

Rolę w działaniu pozagenomowym mogą pełnić również błonowe receptory (mGR), których obecność stwierdzono zarówno u człowieka, jak i innych zwierząt, jakkolwiek nie jest do końca jasne, czy rzeczywiście są to odrębne receptory, czy tylko wariant klasycznych receptorów cytoplazmatycznych. Wykazano, że taki mechanizm ma znaczenie m.in. dla supresji funkcji limfocytów T, zaobserwowano bowiem, że receptor dla glikokortykosteroidów znajduje się w multimetrycznym kompleksie białkowym z receptorem TCR, a krótkotrwałe podawanie deksametazonu prowadziło do rozpadu tego kompleksu, hamowania fosforylacji TCR i w efekcie zahamowania przekazania sygnału aktywacji komórki [16].

## Fizykochemiczne oddziaływanie z błonami komórkowymi

Duże dawki GKS mogą nieswoiście wpływać na właściwości błon komórkowych, w tym mitochondrialnych. Związanie się cząsteczek tych hormonów z błonami lipidowymi

zaburza przepływ i transport mikromolekuł (jonów, protonów), zmieniając funkcje komórki i prowadząc do supresji ich funkcji [5].

## Hamowanie wychwyty zwrotnego norepinefryny

Wykazano, że inhalacja wGKS może znacząco zmniejszyć przepływ krwi w drogach oddechowych, istotnie bardziej u pacjentów z astmą, niż w grupie kontrolnej.

Mechanizm tego efektu polega na hamowaniu wychwyty zwrotnego norepinefryny, uwalnianej z neuronów okołonaczyniowych, poprzez hamowanie pozaneuronalnego transportera monoamin w błonie komórkowej komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, zwiększając tym regulację współczulną i napięcie ściany naczyń. Efekt ten jest lokalny, pojawia się po 10 minutach – 2 godzinach i dotyczy raczej wziewnych niż systemowych GKS. Klinicznie wykazano rolę tego mechanizmu zarówno w oskrzelach (w teście nadreaktywności), jak i w nosie (w przebiegu alergicznego nieżyty), jakkolwiek doniesienia są niejednoznaczne [4].

Obserwowano ponadto, że zwiększona przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych może być czynnikiem inicjującym naciek zapalny w drogach oddechowych w astmie oskrzelowej [17]. Miejscowe ograniczenie przekrwienia i obrzęku ściany oskrzeli, obok hamowania angioneogenezy, jest zatem kolejnym istotnym kierunkiem działania wGKS w leczeniu tej choroby.

Jak podkreślono w wielu doniesieniach, podstawowym mechanizmem przeciwzapalnego działania GKS, którego oczekujemy włączając je do leczenia astmy oskrzelowej, jest mechanizm transrepresji genów -oraz mechanizm szybki, niegenomowy. Wziewne GKS należą do leków pierwszego rzutu w leczeniu astmy oskrzelowej, a modyfikacja terapii zależy od oceny stopnia kontroli tej choroby [2].

Mechanizmy niegenomowe, podobnie jak transrepresja, wydają się mieć szczególne znaczenie w sytuacji konieczności osiągnięcia wysokiego stężenia miejscowego tych leków, co ma miejsce w terapii wziewnymi preparatami GKS i może być istotne dla decyzji terapeutycznych w sytuacji utraty kontroli choroby [18].

## Profil działania GSK

Glikokortykosteroidy należą do leków o dużym potencjale immunosupresyjnym i przeciwzapalnym. W badaniach profilu aktywacji/supresji genów (badano zdrowe mononukleary krwi obwodowej, stymulowane deksametazonem) wykazano, że GKS nie wpływają jednoznacznie immunosupresyjnie na komórki.

**Stwierdzono, że w stanie spoczynkowym GKS hamują odpowiedź immunologiczną nabytą, swoistą, zaś nasilają odpowiedź typu wrodzonego.**

Wydaje się, że profil działania tych leków wynika raczej ze stanu wyjściowej aktywności komórki, jak i stopnia aktywności i rodzaju choroby zapalnej [19]. Działanie GKS na limfocyty Th we wczesnej fazie ich aktywacji może promować odpowiedź typu Th2 z supresją odpowiedzi typu Th1, natomiast zadziałanie na w pełni zaktywowane limfocyty T hamuje zarówno odpowiedź profilu Th1, z supresją czynnika transkrypcyjnego T-bet i produkcji cytokin Il-12, IfN-g, jak i profilu Th2 z supresją czynnika transkrypcyjnego GATA-3 i produkcji cytokin Il-4, Il-10, a ponadto Il-2. Zróżnicowanie wpływu GKS na limfocyty Th wynikać może z różnego mechanizmu molekularnego supresji – w przypadku Th1 mamy do czynienia z genomowym hamowaniem czynnika transkrypcyjnego – transrepresją, hamowaniem translacji białka T-bet oraz jego wiązania do DNA, zaś w przypadku komórek Th2 – z hamowaniem remodelingu chromatyny oraz być może układu kinaz

(MAPK) odpowiedzialnych za aktywność GATA-3 [20]. Również makrofagi ulegają supresji pod wpływem wGKS – budezonidu, który hamował w badaniu sekrecję TNf- $\alpha$ , GM-CSf, CXCl8 – czynnika prozapalnego, czynnika wzrostu i chemokiny [21]. Zaobserwowano, że w wybranych liniach limfocytów T i komórek nowotworowych GKS mogą aktywować apoptozę. Mechanizmy molekularne takiego działania to zarówno mechanizm genomowy (transaktywacja), wpływ na mikroRNAi mRNA, jak i pozagenomowy-translokacja GR do mitochondriów pod wpływem terapii GKS [22]. działanie ochronne na komórki i tkanki strukturalne dróg oddechowych związane jest z zahamowaniem nacieku zapalnego i zapalnej odpowiedzi tkanek dróg oddechowych.

**Zaobserwowano hamujący wpływ GKS na remodeling, jak zmniejszenie ilości komórek endotelium oraz zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych, zmniejszenie wydzielania śluzu przez komórki kubkowe, zmniejszenie ekspresję  $\alpha$ -aktyny mięśni gładkich w nie zróżnicowanych lub słabo zróżnicowanych fibroblastach (w mało zaawansowanej przebudowie) [23], redukcję patologicznie zwiększonego unaczynienia oskrzeli [24].**

Równoczesne stosowanie wGKS oraz wziewnych długodziałających  $\beta$ -2 mimetyków (IABA) niesie ze sobą dodatkowe, oprócz bezpośredniego efektu bronchodylatacyjnego, korzyści pod postacią działania przeciwzapalnego IABA (hamowanie uwalniania mediatorów z mastocytów), hamowania aktywacji nerwów czuciowych, hamowania wysięków naczyniowych. Z kolei GKS zwiększają ekspresję  $\beta$ -2 receptorów, regulując utrzymywanie się wrażliwości na te leki w długotrwałej terapii [25]. Efekt przywrócenia odpowiedzi  $\beta$ -2 bronchodylatacyjnej zaobserwowano u astmatyków już po 15 minutach od podania jednorazowej dawki flutikazonu; mechanizm tego działania nie został sprecyzowany [26].

## Idealny wziewny GSK

Inhalacyjna droga podania leków jest preferowana ze względu na możliwość uzyskania dużego stężenia miejscowego – w drogach oddechowych i ograniczenia niepożądanych działań ogólnoustrojowych. Występowanie ogólnoustrojowych, jak i miejscowych objawów ubocznych i niepożądanych terapii wGKS warunkowane jest z jednej strony właściwościami samego leku (wielkość cząsteczek, miejscowa aktywacja w drogach oddechowych, biodostępność, powinowactwo receptorowe, zdolność wiązania z białkami i lipidami, lipofilność, czas półtrwania, klirens), stosowanej dawki oraz typu inhalatora, z drugiej strony zależy od pacjenta i jego parametrów spirometrycznych (przede wszystkim osiągniętych wartości szczytowego przepływu wdechowego Plf), a w pewnym stopniu także współistniejących chorób, czy innych stosowanych leków. Wziąwszy pod uwagę właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku, idealny wGKS powinien mieć następujące cechy zwiększające kliniczną efektywność, a zmniejszające ryzyko objawów ubocznych [27]:

- Formułę, pozwalającą na uzyskanie cząstek < 5mm średnicy, ograniczającą miejscowe działania uboczne, posiada dipropionian beklometazonu z chlorofluorokarbonem (BDP-CfC), budezonid w inhalatorze proszkowym (BUDDPI), propionian flutikazonu z chlorofluorokarbonem lub z hydrofluoroalkanem (fP-CfC/HfA), cyklezonid z hydrofluoroalkanem (CIC-HfA), beklometazon z hydrofluoroalkanem (BDP-HfA), ale nie propionian flutikazonu DPI.
- Niską biodostępność systemową; nieznaczną w obrębie jamy ustnej, ograniczającą ogólnoustrojowe działania uboczne: jak np. <1% -CIC, aktywny metabolit cyklezonidu -desizobutyryl cyklezonidu (des-CIC), fP, furoan mometazonu (Mf).
- Powinowactwo receptorowe, warunkujące wielkość dawki; im większa siła wiązania receptora, tym większy efekt kliniczny, w tym także większe ryzyko systemowych

objawów ubocznych; wartość ta określana jest w odniesieniu do deksametazonu (powinowactwo receptorowe = 100): CIC – 12, BDP – 53, BUD – 935, des-CIC – 1200, fP – 1800, Mf – 2200.

- Aktywację w narzędzie docelowym; lek mało aktywny w obrębie jamy ustnej, metabolit aktywny w dolnych drogach oddechowych; ta cecha ogranicza miejscowe działania uboczne leku i dotyczy CIC (metabolizowany do des-CIC) i BDP (metabolizowany do 17-monopropionianu beklometazonu, 17-BMP), ale nie fP, czy BUD;
- Możliwość tworzenia koniugatów z lipidami komórek dróg oddechowych (nie tożsame z lipofilnością), przedłużające depozycję płucną leku, co z jednej strony pozwala np. na zmniejszenie częstości dawkowania (1x/ dobę), z drugiej strony – ogranicza systemowe działania uboczne: jak BUD, des-CIC.
- Wiązanie z białkami, proporcjonalnie redukujące ryzyko systemowych objawów ubocznych: CIC -99%, des-CIC 99%, Mf 98%, fP 90%, BUD 88%, BDP 87%.
- Klirens, proporcjonalnie zmniejszający ryzyko działania ogólnoustrojowego: szybki klirens, ok. 90l/h, to maksymalny klirens wątrobowy, równy godzinnemu wątrobowemu przepływowi krwi; wartości dla wGKS [l/h]: Mf – 53,5, fP -69, BUD – 84, zaś des-CIC – 396, co oznacza, że posiada on również pozawątrobowe mechanizmy klirensu.

Jak widać, stosowane obecnie wGKS , a szczególnie cyklezonid, są lekami o dobrych parametrach efektywności i bezpieczeństwa.

## Cechy działania miejscowego wGKS

Dodatkową korzystną cechą wGKS jest szybkość ich działania miejscowego; wykazano, że istotny efekt zmniejszający/hamujący BHR w teście prowokacji wziewnej z adenozymonofosforanem (AMP) po podaniu jednorazowej dawki cyklezonidu (efekt niezależny od dawki zastosowanej -320-640mcg, jakkolwiek dane są niejednoznaczne) pojawiał się już po 2,5 godzinach od podania. Dla porównania – budezonid w teście wziewnym z hipertonicznym roztworem soli wykazywał działanie protekcyjne po ok. 6 godzinach, natomiast oba leki zmniejszyły wydychany NO po 3 dniach leczenia [28]. Podobny efekt ochronny wykazano dla propionianu flutikazonu, który działał już po 2 godzinach od podania jednorazowej dawki w teście z AMP, ale nie z histaminą [29]. Również w teście swoistej prowokacji doskrzelowej zaobserwowano ochronne działanie flutikazonu, podanego 30 minut przed testem, bez istotnej różnicy z tym lekiem podawanym w równej dawce (250mcg) przez 2 tygodnie przed testem (ostatnia dawka 24 godziny przed prowokacją). Parametrami ocenianymi była BHR i eozynofilia płwociny indukowanej [30]. Z kolei w teście donosowej prowokacji swoistej u pacjentów uczulonych na pyłki traw, wykonanym poza sezonem pylenia, stwierdzono, że jednorazowa dawka budezonidu podana donosowo (100mcg/otwór) hamuje rozwój objawów klinicznych 8 godzin po teście, eozynofilię oraz wzrost Il-5 i Il-13, ale nie eotaksyny, RANTES, Il-8 i MCP-1 [31]. Wykazano także szybki efekt działania wGKS w prewencji epizodów astmy nocnej u pacjentów przez podawanie jednorazowej dużej dawki flutikazonu lub beklometazonu (po 1000 mcg) o godzinie 16:00.[32].

Rutynowa ocena parametrów spirometrycznych pacjenta, zwłaszcza P1f, ma istotne znaczenie dla właściwego doboru leku dla konkretnego pacjenta, gdyż wartość ta determinuje rodzaj inhalatora, który zapewni najlepszą depozycję leku w płucach [33]. W przytoczonym doniesieniu obserwowano również istotną korelację pomiędzy P1f i szczytowym przepływem wydechowym (PEf). Z drugiej strony jednak, jak wiadomo, im wyższa jest depozycja tkankowa aktywnego leku, tym wyższe ryzyko systemowych działań ubocznych. Doboru właściwego preparatu należy zatem dokonać analizując równocześnie wiele parametrów warunkujących równowagę bezpieczeństwa i

efektywności danego preparatu wGKS w drogach oddechowych u danego chorego. Istotne jest równoczesne postępowanie mające na celu usunięcie ze środowiska chorego uczulające go alergeny, co ma istotny dodatkowy wpływ na wygaszanie procesu zapalnego w oskrzelach [34].

## Monitorowanie leczenia wGKS

Kolejnym z podstawowych czynników warunkujących uzyskanie dobrej kontroli astmy jest właściwa edukacja chorego, wyjaśnienie mu pewnych aspektów jego choroby, jej objawów, przyczyn, następstw, konieczności i rodzajów stosowanego leczenia, instruowanie jak przyjmować leki, zwłaszcza wziewne, jak postępować w szczególnych sytuacjach, np. w czasie nasilenia objawów. Niewłaściwe stosowanie się pacjenta do zaleceń (niewłaściwa spolegliwość, compliance) i stosowanie niedostatecznych dawek leków lub wręcz zaprzestanie leczenia może skutkować utratą kontroli astmy i w pewnych przypadkach zagrozić życiu pacjenta.

**Szczególnie niebezpieczna jest sytuacja, w której chory odstawia GKS, pozostawiając wziewne długodziałające LABA, co sprzyja maskowaniu przez pewien okres toczącego się stanu zapalnego przez leki działające głównie objawowo [35]. Zaprzestanie terapii wGKS, czy też redukcja dawek do takich, które okazują się niewystarczające dla pacjenta, zwłaszcza nie wynikające z przesłanek klinicznych, prowadzi do nawrotu procesu zapalnego toczącego się w drogach oddechowych. Po redukcji dawki wGKS do dawki niekontrolującej choroby obserwowano zmiany parametrów spirometrycznych (spadek PEF, FEV1), wzrost stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (eNO), nawrót nadreaktywności oskrzeli np. w teście z metacholiną oraz eozynofilię w płwocinie indukowanej [36].**

W jednej z prac stopniowa redukcja wGKS o ½ dawki co ok. 20 dni u pacjentów z dobrze wyjściowo kontrolowaną astmą, aż do dawki nie kontrolującej choroby lub do podania placebo przez 20 dni prowadziła do nawrotu objawów po średnio 33 dniach, z pogorszeniem fEV1%, nawrotem nadreaktywności oskrzeli (BHR), wzrostem tlenu azotu w powietrzu wydychanym (eNO), ale z kolei te objawy były o ok. 20 dni wyprzedzane wzrostem eozynofilii krwi obwodowej i płwociny i te ostatnie parametry określono mianem predyktorów pogorszenia kontroli choroby. W innym badaniu z kolei objawy kliniczne i parametry spirometryczne (PEf) wyprzedzały wskaźniki nawrotu stanu zapalnego oskrzeli takie jak BHR, czy eozynofilia w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAI), obserwowane po nadmiernej w stosunku do potrzeb pacjenta redukcji dawki wGKS na 4-8 tygodni. W badaniu tym zaobserwowano natomiast zwiększenie się wskaźnika limfocytów T CD4+/T CD8+, choć bez związku ze stopniem pogorszenia choroby [37]. Z kolei w doniesieniu z 2007 r. wykazano, że jednym ze stosunkowo wczesnych zjawisk, poprzedzających klinicznie objawową utratę kontroli astmy o ok. 2 tygodnie po całkowitym wstępnym odstawieniu wGKS, jest zwiększona neutrofilia oraz zwiększony poziom cytokiny Il-8, będącej chemoatraktantem dla tych komórek, obserwowane w płwocinie indukowanej, ze zwiększonym odsetkiem limfocytów w momencie pojawienia się objawów klinicznych.

**Tu z kolei nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy wartościami eozynofilii i wnioskowano, że być może neutrofilia, a nie eozynofilia jest wyrazem nawrotu stanu zapalnego przy nagłym odstawieniu wGKS, co nasuwałoby celowość stosowania LABA jako leków z czynnością antyneutrofilową u takich pacjentów, w odróżnieniu od sytuacji, w której dawki wGKS były redukowane stopniowo, a**



## wzrost eozynofilii i utrata kontroli choroby wymagałyby przede wszystkim zwiększonych dawek wGKS [38].

W innym jeszcze badaniu u pacjentów, u których uzyskano pełną kontrolę objawów wysokimi dawkami wGKS (1000mcg/dobę propionianu flutikazonu) redukcja leków do ½ wyjściowego zapotrzebowania pogarszała kontrolę choroby po 4-8 tygodniach, a w badaniach dodatkowych obserwowano zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, wyrażoną obecnością okołonaczyniowych złogów albuminy oraz mikroalbumin w BAI, w porównaniu do grupy kontrolnej i do wartości wyjściowych w grupie badanej. Zjawisko to korelowała znacząco z pogorszeniem klinicznym przebiegu choroby. Nie stwierdzono natomiast zmian w ilości, średnicy naczyń, ani zwiększonej syntezy ich czynnika wzrostu VEGf (co sugerowałoby neoangiogenezę). Konkludowano również, że zwiększona przepuszczalność naczyń korelowała ze zwiększonym naciekiem limfocytów T [17]. Trwają poszukiwania biomarkerów, wiarygodnych i użytecznych w diagnostyce i monitorowaniu astmy oskrzelowej. Oceniany w powietrzu wydychanym tlenek azotu eNO ma niejednoznaczną dokumentację [39], badana jest wartość pomiarów w wydychanym kondensacie nadtlenu wodoru (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), tlenku węgla [40], izoprostanu-8 – produktu aktywacji kaskady kwasu arachidonowego [41]. W kolejnym badaniu predyktorami nawrotu objawów po odstawieniu wGKS (beklometazon) u pacjentów z astmą kontrolowaną małymi dawkami tych leków był wiek > 40 r.ż. oraz czas trwania astmy > 5 lat, a ponadto obserwowano pewien związek wzrostu ryzyka nawrotu objawów u pacjentów z towarzyszącym przewlekłym nieżytem nosa, małymi wyjściowymi wartościami fEV1, paleniem tytoniu obecnie lub w przeszłości oraz czasem od rozpoznania choroby do włączenia leczenia > 60 miesięcy. Czas nawrotu objawów wynosił 37± 29 dni [42].

## Podsumowanie

Glikokortykosteroidy pozostają lekami pierwszego wyboru w wielu postaciach astmy, a skuteczność terapii zależy od wielu czynników, które należy wziąć pod uwagę przy ustalaniu leczenia u danego pacjenta. Skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zaostrzenia astmy oskrzelowej, być może także wynikającego z całkowitego odstawienia leku, może być stosowanie wysokich dawek wGKS, co jest uzasadniane między innymi niegenomowym, a więc szybkim (sekundy, minuty) czasem działania tych leków, opisanym powyżej. Skuteczność wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów może jednak zależeć od stanu pacjenta (przede wszystkim parametrów spirometrycznych), a także od właściwości samego preparatu [43]. Cyklezonid jest lekiem o bardzo dobrym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym i o szybkim działaniu w mechanizmie pozagenomowym, potencjalnie może zatem w krótkim czasie zapewnić uzyskanie kontroli objawów astmy oskrzelowej. Jakkolwiek skuteczność wGKS w leczeniu astmy jest dobrze udokumentowana od wielu lat, to nadal nie mamy pełnej wiedzy na temat mechanizmów molekularnych ich działania.

Piśmiennictwo: 1. Niesenbaum, L., Oral versus inhaled corticosteroid for chronic asthma. *Ann Allergy*, 1970. 28(8): p. 367-70. 2. O'Byrne, P.M., Global guidelines for asthma management: summary of the current status and future challenges. *Pol Arch Med Wewn.* 120(12): p. 511-7. 3. O'Byrne, P.M., et al., Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 179(1): p. 19-24. 4. Alangari, A.A., Genomic and nongenomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med*. 5(3): p. 133-9. 5. Stahn, C. and F. Buttgerit, Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. 4(10): p. 525-33. 6. Heitzer, M.D., et al., Glucocorticoid receptor physiology. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007. 8(4): p. 321-30. 7. Lin, C.W., et al., trans-Activation and repression properties of the novel nonsteroid glucocorticoid receptor ligand 2,5-dihydro-9-hydroxy-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-5-(1-methylcyclohexen-3-yl)-1H-[1]benzopyrano-[3,4-f]quinoline (A276575) and its four stereoisomers. *Mol Pharmacol*, 2002. 62(2): p. 297-303. 8. Pascual, G. and C.K. Glass, Nuclear receptors versus inflammation: mechanisms of transrepression. *Trends Endocrinol Metab*, 2006. 17(8): p. 321-7. 9. Lowenberg, M., et al., Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids*, 2008. 73(9-10): p. 1025-9. 10. Ito, K., P.J. Barnes, and I.M. Adcock, Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol*, 2000. 20(18): p. 6891-903. 11. Barnes, P.J., I.M. Adcock, and K. Ito, Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*, 2005. 25(3): p. 552-63. 12. Stellato, C., Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc*, 2004. 1(3): p. 255-63. 13. Smith, L.K., R.R. Shah, and J.A. Cidlowski, Glucocorticoids modulate microRNA expression and processing during lymphocyte apoptosis. *J Biol Chem*. 285(47): p. 36698-708. 14. Croxtall, J.D., Q. Choudhury, and R.J. Flower, Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol*, 2000. 130(2): p. 289-98. 15. Lowenberg, M., et al., Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing LCK and FY N. *EMBO Rep*, 2006. 7(10): p. 1023-9. 16. Lowenberg, M., et al., Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med*, 2007. 13(4): p. 158-63. 17. Khor, Y.H., et al., Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(11): p. 1659-67. 18. Buttgerit, F., et al., The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis.

Scand J Rheumatol, 2005. 34(1): p. 14-21. 19. Galon, J., et al., Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. FASEB J, 2002. 16(1): p. 61-71. 20. Liberman, A.C., et al., Intracellular molecular signaling. Basis for specificity to glucocorticoid anti-inflammatory actions. Ann N Y Acad Sci, 2009. 1153: p. 6-13. 21. Donnelly, L.E., et al., Effects of formoterol and salmeterol on cytokine release from monocyte-derived macrophages. Eur Respir J, 36(1): p. 178-86. 22. Sionov, R.V., et al., Role of mitochondrial glucocorticoid receptor in glucocorticoid-induced apoptosis. J Exp Med, 2006. 203(1): p. 189-201. 23. Canonica, G.W., Treating asthma as an inflammatory disease. Chest, 2006. 130(1 Suppl): p. 21S-28S. 24. Chetta, A., et al., Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 167(5): p. 751-7. 25. Barnes, P.J., Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J, 2002. 19(1): p. 182-91. 26. Mendes, E.S., et al., Rapid corticosteroid effect on beta(2)-adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma. J Allergy Clin Immunol, 2008. 121(3): p. 700-4. 27. Derendorf, H., et al., Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J, 2006. 28(5): p. 1042-50. 28. Erin, E.M., et al., Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. Chest, 2008. 134(4): p. 740-5. 29. Lujik, B., et al., Duration of effect of single-dose inhaled fluticasone propionate on AMP-induced bronchoconstriction. Eur Respir J, 2004. 23(4): p. 559-64. 30. Parameswaran, K., et al., Protective effects of fluticasone on allergen-induced airway responses and sputum inflammatory markers. Can Respir J, 2000. 7(4): p. 313-9. 31. Erin, E.M., et al., Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL-13 in nasal lavage following grass pollen challenge. Allergy, 2005. 60(12): p. 1524-9. 32. Frezza, G., et al., Rapid effect of inhaled steroids on nocturnal worsening of asthma. Thorax, 2003. 58(7): p. 632-3. 33. Banno, M., et al., The Usefulness of Inspiratory Flow Rate during Inhalation Corticosteroid Therapy in Asthma. Respiration, 2009. 78(4): p. 387-392. 34. Johnson, J.R., et al., Combined budesonide/formoterol therapy in conjunction with allergen avoidance ameliorates house dust mite-induced airway remodeling and dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. 295(5): p. L780-8. 35. Rodrigo, G.J., et al., Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. Pulm Pharmacol Ther, 2009. 22(1): p. 9-19. 36. Jatakanon, A., S. Lim, and P.J. Barnes, Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(1): p. 64-72. 37. Khor, Y.H., et al., Airway cell and cytokine changes in early asthma deterioration after inhaled corticosteroid reduction. Clin Exp Allergy, 2007. 37(8): p. 1189-98. 38. Maneechotesuwan, K., et al., Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. Chest, 2007. 132(1): p. 98-105. 39. Barnes, P.J., et al., Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest, 138(3): p. 682-92. 40. Zhang, J., et al., Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. Respir Res, 11: p. 50. 41. Montuschi, P., P.J. Barnes, and G. Ciabattini, Measurement of 8-isoprostane in exhaled breath condensate. Methods Mol Biol, 594: p. 73-84. 42. Tonelli, M., et al., Predictors of symptom recurrence after low-dose inhaled corticosteroid cessation in mild persistent asthma. Respir Med, 2006. 100(4): p. 622-9. 43. Rodrigo, G.J., Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. Chest, 2006. 130(5): p. 1301-11.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Marek Jutel ul. T. Chałubińskiego 5, 50-368 Wrocław tel.: 71 784 17 40, faks: 71 784 04 17  
mjutel@ak.am.wroc.pl

Pracę nadesłano. 2011.05.18 Zaakceptowano do druku. 2011.05.23

Zamknij

Drukuj