

# Przyszłość leczenia astmy

## The future of asthma treatment



**FILIP RÓŻEŃSKI**

student IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM

**Streszczenie:** Astma jest problemem w skali światowej. Zwłaszcza w przypadku ciężkiej postaci choroby obecna terapia przeciwastmatyczna pozostawia wiele do życzenia. Udało się otrzymać nowe, dłużej działające pochodne, które oznaczono skrótowo LABA, LAMA a także nitrowane pochodne ICS. Kolejnym przełomem było pojawianie się immunoterapeutyków, modulatorów syntezy i wyrzutów cytokin, głównie przeciwciał (omalizumab) w terapii przeciwastmatycznej. Wraz z rozwojem immunologii i wiedzy o biochemicznych mechanizmach choroby do badań kierowane są kolejne związki.

Słowa kluczowe: astma, ICS, LABA, LAMA, MABA, NO, modulatory cytokin, omalizumab.

**Abstract:** Asthma is a worldwide spread disease. Anti-asthmatic therapy, especially the one in severe type of asthma, leaves much to be desired. Newer, longer-acting, anti-asthmatic agents called LABA, LAMA have been developed along with nitric oxide donating ICS derivatives. Another major leap in therapy was the advent of immunological agents, modulators of cytokine release and synthesis, including monoclonal antibodies (omalizumab), designed for treatment of asthma. The rapidly progressive development of immunology and knowledge of biochemical mechanisms concerning this disease resulted in numerous therapeutical candidates being currently clinically tested.

Key-words: asthma, ICS, LABA, LAMA, MABA, NO, cytokine modulators, omalizumab.

Zatwierdzono do publikacji: sierpień 2011 r.

### Zarys problemu

Dane statystyczne dotyczące występowania astmy mówią same za siebie. Ogółem, liczba astmatyków sięga aż 300 milionów w skali świata, a co 15 lat przybywa około 100 milionów kolejnych chorych. Astmę bezsprzecznie można zatem zaliczyć do grona przewlekłych chorób cywilizacyjnych. Wskaźnik umieralności tej choroby wykazuje wciąż tendencję wzrostową, co stanowi obecnie niechlubny wyjątek. W Europie na astmę cierpi co dziesiąte dziecko, co dodatkowo utrudnia leczenie z uwagi na *poor compliance* najmłodszych pacjentów, czyli pomijanie przypisanych dawek leków i innego rodzaju lekceważenie zaleceń specjalistów. Jeszcze większym problemem jest tzw. ciężka postać astmy, dotykająca około 10 proc. wszystkich astmatyków. Obecny standard farmakologicznego leczenia astmy są długo działające  $\beta_2$ -adrenomimetyki (LABA) skojarzone z wziewnymi, przeciwzapalnymi glikokortykosteroidami

(ICS). „Ciężcy” astmatycy niestety nie odpowiadają na takie leczenie. Potrzeba zatem nowych środków farmakologicznych z grupy LABA i ICS lub zupełnie innowacyjnych terapii alternatywnych [1].

### Podnoszenie standardów

Doraźne, długo działające  $\beta_2$ -adrenomimetyki (LABA) są powszechnie wykorzystywane do rozkurczenia mięśni gładkich oskrzeli. Wiąże się to z ich rozszerzeniem, co ułatwia astmatykom oddychanie. Ma to znaczenie zwłaszcza rano, kiedy objawy astmy są najbardziej nasilone, a także w nocy, gdyż pozwalając na spokojny i niezakłócony sen przyczyniają się do znacznej poprawy jakości życia chorych. Szybko zorientowano się jednak, iż monoterapia doraźnymi LABA zwiększa ryzyko zaostrzenia objawów astmy. Rozpoczęto zatem badania nad politerapiami. Próba skojarzenia LABA z długo działającymi cholinolitykami (LAMA), pomimo sensu teoretycznego,

nie znalazła jednak zadowalającego, naukowego potwierdzenia skuteczności. Kolejną, zasadną już interakcją, było skojarzenie LABA z glikokortykosteroidami wziewnymi (ICS). ICS działają lokalnie przeciwzapalnie, a więc przyczynowo na przewlekłe zapalenie dróg oddechowych, pełniące kluczową rolę w etiopatogenezie astmy. Ponadto wykazano, iż interakcja ta przyczynia się do nasilenia efektu leczniczego ICS'ów, pozwalając na zastosowanie niższych dawek terapeutycznych. Jest to bardzo ważne, biorąc pod uwagę ich działania niepożądane, takie jak zakażenia i kandydozy dróg oddechowych, a większych dawkach u „ciężkich” astmatyków nawet zaburzenia neuronalne osi podwzgórze – przysadka i anomalie układu kościotwórczego. Mając na uwadze nieskuteczność dotychczasowych leków w „ciężkiej” postaci astmy, obecnie trwa dynamiczny rozwój nowych leków przeciwastmatycznych, a w fazach badań klinicznych znajdują się nowe ultra-LABA, LAMA a także nowe ICS.

### Nowe LABA

Problem *poor compliance* można rozwiązać poprzez wprowadzenie ultra-długo działających  $\beta_2$ -adrenomimetyków stosowanych tylko raz dziennie (ponad 24-godzinne działanie), w odróżnieniu od dotychczasowo najczęściej aplikowanych formoterolu i salmeterolu (12-godzinne działanie). Głównymi kandydatami tej grupy są karmoterol i indakaterol, oba znajdujące się obecnie w III fazie badań klinicznych. W badaniach (opublikowanych w 2007 r.) na świnkach morskich oba te związki wykazały duży potencjał do zastosowania ich u ludzi w jednorazowej dawce dobowej. Karmoterol wykazał większe powinowactwo do receptorów adrenergicznych  $\beta_2$ , niż inni agoniści, przy czym potwierdzono również na świnkach morskich jego bez-

pieczną, liniową farmakokinetykę. Dowiodło to, iż pomimo wcześniejszych obaw karmoterol nie ulega akumulacji w organizmie. W randomizowanej, podwójnie ślepej próbie klinicznej na 124 pacjentach wykazano taki sam efekt terapeutyczny podawanego raz dziennie karmoterolu w dawce 2 µg z podawanym dwa razy na dobę formoterolem w dawce 12 µg. W innej randomizowanej, podwójnie ślepej próbie na 156 pacjentach bardzo dobrze zaprezentował się również indakaterol, potwierdzając swoje 24-godzinne działanie rozszerzające oskrzela, przy równoczesnym bezpieczeństwie stosowania wyrażonym w szerokim indeksie terapeutycznym. Ponadto, indakaterol nie wykazywał zjawiska tachyfilaksji i nie antagonizował działania krótko działających β<sub>2</sub>-adrenomimetyków w przeciwieństwie do salmeterolu. Reasumując, karmoterol i indakaterol działają dłużej, ale i skuteczniej niż swoi poprzednicy [2].

### Nowe LAMA

Koncerty farmaceutyczne zajmują się również nowymi, długo działającymi antagonistami receptorów muskarynowych LAMA, z bromkiem aklidinium i bromkiem glikopiryrolatu na czele. Obie substancje znajdują się w III fazie badań klinicznych. Porażając nerw błędny układu przywspółczulnego, rozszerzają one oskrzela poprzez rozkurcz mięśni gładkich. Z punktu widzenia działania przeciwastmatycznego najbardziej istotne jest blokowanie receptora muskarynowego M<sub>3</sub> występującego w mięśniówce gładkiej. Oba wymienione związki charakteryzują się silniejszym i bardziej selektywnym powinowactwem do receptorów M<sub>3</sub> oraz dłuższym (także 24-godzinnym) i szybszym działaniem niż dotychczasowo stosowane tiotropium czy ipratropium. Możliwość ich zastosowania w astmie jest jednak nadal dyskusyjna. Zdołały już jednak zapewnić sobie miejsce w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z astmą współ-towarzystającą [3].

### Nowe ICS

Wziewne glikokortykosteroidy również doczekały się innowacji. Tlenek azotu hamuje adhezję leukocytów do ścian dróg oddechowych i pozytywnie wpływa na procesy mukosekrecyjne ułatwiając chorym od-

dychanie. Jednak w leczeniu astmy dużo większe znaczenie ma jego rozkurczający wpływ na mięśniówkę gładką oskrzeli. Mechanizm tego działania polega na wpływie na aktywność cykazy guanylowej, zwiększeniu cGMP w komórkach i aktywacji kinazy białkowej G, dokładnie tak samo jak dzieje się to podczas rozkurczania mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Już w 1997 r. ukazała się publikacja badań wykazujących, iż tlenek azotu jest jednym z neurotransmiterów wydzielanych przez współczulne nerwy iNANC (hamujące, nieadrenergiczne, niecholinergiczne) unerwiające mięśniówkę dróg oddechowych. W grupie świnek morskich zbadano skurcz oskrzeli wywołany ich nadreaktywnością po ekspozycji na histaminę, po wcześniejszym podaniu inhibitora syntazy tlenu azotu L-NAME (NG-nitro-L-argininometylester). Wskutek niedoboru NO nastąpiło znaczne zwężenie oskrzeli. Wykazano tym samym, że tlenek azotu pełni rolę w regulacji reaktywności oskrzeli w astmie [4]. W 2010 roku ukazała się natomiast publikacja na temat TPI-1020 (dawniej NCX 1020), czyli pochodnej budezonidu, będącej jednocześnie donorem grupy NO. W grupie 6 świnek morskich badana pochodna, podana wraz z szybko działającym β<sub>2</sub>-adrenomimetykiem salbutamolem, wykazała intensyfikację i przedłużenie efektu bronchodilatacyjnego salbutamolu. Ponadto TPI-1020 okazał się również silniejszym środkiem przeciwzapalnym niż sam budezonid. Potwierdzono zatem raz jeszcze efekt terapeutyczny takiego połączenia. Szczegółowy metabolizm tej interesującej pochodnej nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony, lecz jego potencjał przeciwastmatyczny wydaje się być niepodważalny [5].

### Nowe możliwości

Należy zwrócić także uwagę na rosnące możliwości terapii dzięki modyfikacjom we wszystkich wyżej opisanych grupach leków. Pomimo badań opublikowanych z 2007 r. niewykazujących pozytywnych efektów skojarzenia tiotropium z salmeterolem. W tym samym roku inny ośrodek badawczy opublikował wyniki potwierdzające efektywność tiotropium z karmoterolem. Trwają również badania przedkliniczne nad M<sub>3</sub>-antagonistami-β<sub>2</sub>-agonistami, tzw. MABA, które stanowią związki dimeryczne składające się z LAMA i LABA.

Kandydatami są już między innymi pochodne bicyklo[2.2.1]-hept-7-yloaminy. Pozytywna interakcja karmoterolu z budezonidem skłania ku próbom skojarzenia nowych ultra-LABA z ICS'ami. W 2005 ukazały się wyniki potwierdzające dwukrotnie większą skuteczność tego połączenia w porównaniu z parą formoterol i budezonid [3]. Ostatnie doniesienia dotyczą potrójnej terapii u-LABA, LAMA, ICS. Prowadzone są obecnie badania nad salmeterolem i flutikonazolem z tiotropium. Nie opublikowano jeszcze jednak żadnych wyników. Pojawia się pytanie czym będzie się charakteryzować terapia, przykładowo, indakaterolem i TPI-1020 z bromkiem aklidinium? Czy możliwe byłoby otrzymanie związku trimerycznego? Jak widać, liczba możliwych politerapii rośnie w szybkim, wykładniczym tempie, a każdą z nich należy wnikliwie przebadać. Niemniej jednak z pewnością warto, gdyż efektem może być prostsza i skuteczniejsza terapia astmy nowymi, bezpiecznymi lekami.

### Modulatory cytokin

Astma oskrzelowa jest chorobą zapalną, a kluczową rolę w tym procesie pełnią cytokiny umożliwiając wzrost, dojrzewanie, aktywację i chemotaksję komórek zapalnych. Schemat rozwoju procesu zapalnego oskrzeli ukazuje kolejno ewentualne miejsca uchwytu nowych preparatów przeciwastmatycznych. Rozpoznany bowiem przez makrofag antygen zostaje zaprezentowany limfocytowi Th<sub>2</sub> przez komórki dendrytyczne. Uaktywniony w ten sposób Th<sub>2</sub> wydzielając cytokiny m.in. interleukinę 4, która stymuluje limfocyty B do produkcji immunoglobuliny E, przylączającej się następnie do błon komórkowych mastocytów. Później obecny w ustroju antygen poprzez kontakt z IgE może zaktivować mastocyt. Wytwarza się wtedy dokomórkowy prąd jonów wapniowych i zmienia się przepuszczalność błony, co skutkuje wydzielaniem mediatorów zapalnych (leukotrienów, prostoglandyn, histaminy, bradykininy, heparyny i wielu innych) przyczyniających się do gwałtownego skurczu mięśniówki gładkiej oskrzeli. Z kolei interleukina 5 uaktywnia eozynofile, również wydzielające liczne mediatory i czynniki powodujące remodeling (przebudowę) nabłonka oskrzeli [6]. Przyjęto kilka różnych

strategii terapeutycznych m.in. inibicji czynności syntetycznych limfocytów Th2, próbę redukcji wydzielanych cytokin pod wpływem inhibitorów fosfodiesterazy typu 4, zastosowanie rozpuszczalnych rekombinantów ludzkich receptorów wiążących IL-4 czy wreszcie podanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko IL-5 i IgE.

### Inhibitor cytokin Th2

Tosylan suplatastu w badaniach *in vitro* z 2000 roku wykazał efekt hamujący syntezę IL-4 i IL-5 przez limfocyty Th2. Zainteresował naukowców jako środek o działaniu antyalergicznym. W sześciotygodniowych badaniach klinicznych z 2003 roku wykazano na grupie 28 ochotników spadek reaktywności oskrzeli po ekspozycji na histaminę i spadek ilości zaktywowanych eozynofili w ślinie drzewa oskrzelowego. Jeszcze w tym samym roku, badając przez osiem tygodni 43 pacjentów, wykazano porównywalność terapeutyczną tosylanu suplatastu z 400 µg dzienną dawką dipropionanu beklometazonu, którym ochotnicy leczyli się przed badaniem.

### Redukcja wyrzutu cytokin

Wraz z odkryciem, iż wysoki poziom cAMP działa hamująco na wydzielanie cytokin i mediatorów z Th2, mastocytów i eozynofili, zwrócono uwagę na selektywne inhibitory fosfodiesterazy typu 4. Pierwsze próby kończyły się fiaskiem z uwagi na działania niepożądane w formie intensywnych mdłości. Jednak już w 1997 roku jedne z pierwszych badań klinicznych nad silnym inhibitorem PDE4 zakodowanym „CDP-840” wykazały 30 proc. wzrost objętości powietrza wydmuchanego przez chorego w pierwszej sekundzie maksymalnie natężonego wydechu (parametr FEV1) w porównaniu z grupą placebo [7]. Natomiast w 2006 roku nowsze już inhibitory o nazwie roflumilast i cilomilast wykazały porównywalny efekt terapeutyczny do budezonidu, potwierdzając skuteczne hamowanie wczesnej i późnej fazy reakcji alergicznej przez selektywne inhibitory PDE4 [1].

### Unieczynnienie interleukiny 4 i 5

Mechanizm działania altrakineptu (tak nazwano rozpuszczalny rekombinant ludzkiego receptora interleukiny 4), polega na

hamowaniu produkcji IgE przez limfocyty B. Skuteczność tego preparatu badano już w 2001 roku na 62 astmatykach, którzy do kontroli choroby używali wcześniej ICS'ów. W badaniu odstawił ICS'y i podawano chorym dawki od 0,75 do 3 mg przez 12 tygodni. Otrzymane wyniki potwierdziły, iż altrakinept umożliwia utrzymanie stabilnej kontroli choroby nawet po nagłym odstawieniu ICS'ów.

Natomiast interleukina 5, powoduje dojrzewanie, aktywację i gromadzenie się eozynofili w ognisku zapalnym, z których później również wydzielają się liczne mediatory procesu zapalnego i czynniki przyczyniające się do przebudowy nabłonka oskrzeli (*remodeling*). Nadziej pokładano w monoklonalnym przeciwciele mepolizumabie, który jednak w próbie klinicznej z 2000 roku nie wykazał działania przeciwastmatycznego [7]. Jednak wg doniesień z 2008 r. przeciwciało to, hamując gromadzenie się eozynofili w warstwie podnabłonkowej korzystnie wpływa na proces remodelingu oskrzeli, szczególnie w zespole hipereozynofilowym [1].

### Zastosowanie interleukiny 12

Kompletnym fiaskiem natomiast zakończyły się badania nad możliwością zastosowania interleukiny 12, faworyzującej konwersję limfocytów Th2 do Th1. Limfocyty Th1 zamiast produkować niekorzystne cytokiny, wydzielają interferon  $\gamma$  o działaniu hamującym w stosunku do Th2. W ustroju astmatyków wykryto nawet niedobór IL-12. Badanie IL-12 z 2000 roku wykazało jednak nie tylko nieskuteczność tego leku, ale i grypopodobne objawy niepożądane u większości z ochotników, czego skutkiem było zaprzestanie prowadzenia kolejnych badań [7].

### Unieczynnienie immunoglobuliny E

Immunoglobulina E pełni kluczową rolę w patogenezie każdej alergii, a więc i atopowej postaci astmy. Wychodząc z tego założenia zwrócono uwagę na możliwość zastosowania immunoterapii przeciwciałem skierowanym przeciwko IgE. Tak powstał pierwszy tego typu preparat omalizumab, czyli rekombinowane, humanizowane, monoklonalne przeciwciało przeciwko IgE, które łącząc się z domeną C 3 tej immuno-

globuliny, uniemożliwia jej adhezję do błon komórek efektorowych procesu zapalnego, przez co nie są one zdolne do wykrycia obecności antygeny i właściwej odpowiedzi alergiczno-zapalnej. W badaniach z 2001 roku podawany podskórnie przez 28 tygodni omalizumab zmniejszał miano wolnej IgE w osoczu krwi o 89-99 proc.! Inne próby kliniczne, po porównaniu z grupą placebo, wykazały 65-90 proc. spadek wyrzutu histaminy po ekspozycji na antygen. Skuteczność kliniczna jest niewątpliwa, co zapewniło temu preparatowi zaszczytne miejsce w terapii astmy oskrzelowej. Terapia omalizumabem może być dodatkiem do ICS'ów, pozwala na znaczne zmniejszenie ich dawek a także w wielu przypadkach umożliwia nawet odstawienie sterydów. Do sukcesu przyczyniają się również dobre właściwości farmakokinetyczne, takie jak powolne wchłanianie po podaniu podskórnym, co pozwala na dosyć swobodny reżim dawkowania. Okres eliminacji leku z ustroju trwa 24 doby i zachodzi głównie w nerkach. Omalizumab cechuje się liniową farmakokinetyką w zakresie dawek terapeutycznych i 62 proc. biodostępnością. Dawkowanie leku jest zależne od masy ciała i wyniku poziomu IgE w osoczu przed rozpoczęciem kuracji. Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na lek (reakcja anafilaktyczna), lecz z uwagi na niewystarczającą ilość danych potwierdzających bezpieczeństwo dla płodu, należy także zachować ostrożność w przypadku ciąży.

Bardzo ważnym aspektem działania omalizumabu jest korzystny profil działań niepożądanych. Jak dotąd opisano dosyć częste, lecz niegroźne, reakcje miejscowe w przebiegu godziny po zastrzyku obejmujące sinienie, zaczerwienienie, swędzenie czy gorąco w miejscu podania. Nasilenie tych objawów spada stopniowo w trakcie terapii. Ponadto wystąpić mogą infekcje wirusowe dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle głowy czy zapalenie gardła [8,9,10].

### Podsumowanie

W ostatnich latach rozwój terapii przeciwastmatycznej nabrał tempa. Stumilowym krokiem było zastąpienie ogólnie działających sterydów o miejscowym zakresie działania, zmniejszając przy tym znacząco pulę ich działań niepożądanych. Obecnie udoskonalono dotychczas stoso-