

Znaczenie kontrolowania zapalenia w drobnych oskrzelach w przebiegu i leczeniu astmy oskrzelowej

The importance of small airways inflammation control in the course and therapy of bronchial asthma

Tadeusz Płusa

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 354–356

Streszczenie

Zmiany strukturalne i czynnościowe w małych oskrzelach (o średnicy < 2 mm) odgrywają istotną rolę w ograniczaniu przepływu powietrza w astmie oskrzelowej. Cechy komórkowe zapalenia składające się z bogatego nacieku z limfocytów i eozynofili są obecne w małych oskrzelach chorych na astmę. Proces zapalny w małych oskrzelach może być odpowiedzialny za przebieg ciężkiej astmy oraz objawy nocne. Wykazano, że dotychczas stosowane leczenie wziewne nie dawało skutecznej kontroli procesu zapalnego w małych oskrzelach, ponieważ leki docierały tylko do światła średnich oskrzeli. Z powyższych powodów proponowana jest nowa terapia, aby kontrola zapalenia w małych oskrzelach była możliwa. Nowe formułacje wziewnych glikokortykosteroidów w aerozolu z mniejszymi cząsteczkami mogą być bardziej skuteczne w kontrolowaniu astmy. Nowe kombinacje „ultradrobnych” cząsteczek beklometazonu i formoterolu są bardziej skuteczne niż dostępne połączenia flutikazonu i salmeterolu oraz budesonidu i formoterolu.

Słowa kluczowe: astma, „ultradrobne” cząsteczki.

Abstract

Changes in the structure and function of the small airways (< 2 mm diameter) play a major role in airflow limitation in bronchial asthma. Features of cellular inflammation, consisting of an infiltrate rich in lymphocytes and eosinophils, are present in the small airways of patients with asthma. It is suggested that inflammation in the small airways may be responsible for severe asthma and symptoms of nocturnal asthma. It was documented that applied inhaled therapy did not give sufficient control of inflammation in the small airways, because anti-inflammatory medicines were able to penetrate only into the middle bronchi. For this reason a new therapy has been proposed to extend the control process into the small airways. New formulations of inhaled corticosteroids with smaller particle aerosols may be more effective in asthma control. The new combination of ultra-fine beclomethasone plus formoterol is more effective than the marketed combinations of fluticasone and salmeterol, and budesonide and formoterol.

Key words: asthma, ultra-fine particles.

Wprowadzenie

Postęp w leczeniu chorych na astmę umożliwia w zasadzie skuteczne kontrolowanie jej przebiegu [1]. Analizy histologiczne materiału chirurgicznego, bioptycznego i autopsyjnego układu oddechowego pacjentów z tą chorobą wskazują jednak jednoznacznie, że proces zapalny obecny jest także w obwodowych odcinkach drzewa oskrzelowego [2].

Nasilenie tych zmian stwierdzane jest zwłaszcza u chorych z objawami ciężkiej astmy oraz koreluje z objawami nocnymi [3]. Obecność nacieków granulocytarnych, hipertrofii mięśni gładkich oraz nadmiernego wydzielania śluzu i wysięku surowiczego pozostaje w ścisłym związku ze stopniem obturacji dróg oddechowych.

W świetle dostępnych danych oczywiste staje się, że celem dalszego poszukiwania sposobu kontrolowania za-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON, WIM w Warszawie, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 612 24 10, faks +48 22 681 65 88, e-mail: tplusa@wim.mil.pl

palenia powinien być wpływ na zmiany rozpoznawane w drobnych oskrzelach, zwłaszcza w astmie trudnej do leczenia. Obecnie jedynie leki podawane doustnie lub parenteralnie docierają do tych obwodowych części układu oddechowego, ale tylko w ograniczonym odsetku. Z kolei skuteczność preparatów wziewnych zależy od ich formuacji, wielkości cząsteczek i adekwatnej techniki inhalacyjnej [2]. Aktualnie wprowadzane jest kolejne połączenie formoterolu z dwupropionianem beklometazonu (BDP) w odpowiedniej formuacji, co może stanowić odpowiedź na powyższe oczekiwane kryteria. Nowa technika inhalacyjna (Modulite) umożliwia uzyskanie tego samego efektu przy dawce 2,5 razy mniejszej BDP niż w inhalatorze MDI [4].

Znaczenie małych oskrzeli w skuteczności leczenia

Wyniki wielu przeprowadzonych badań udokumentowały istotną rolę drobnych oskrzeli w patogenezie astmy oskrzelowej. Należy podkreślić, że małe (drobne) oskrzela o średnicy mniejszej niż 2 mm nie mają elementów chrząstki i są wyścielone komórkami nabłonka. Zmiany zapalne i obrzęk nabłonka jest tu bardziej nasilony niż w innych częściach oskrzeli. Mogą one warunkować podtrzymywanie nadreaktywności oskrzeli, a także odpowiadać za zaostrzenia i astmę nocną [5]. Nasilenie tych zmian może być odpowiedzialne za objawy astmy trudnej obciążonej złym rokowaniem, a także za rozległość upośledzenia czynności oddychania i zmian w przebiegu remodelingu. Podnosi się także odmienność reakcji w zależności od płci, sugerując, że u kobiet bardziej dominuje zapalenie w drobnych oskrzelach niż u mężczyzn [6].

Miejscowe leczenie chorych na astmę oskrzelową prowadzi się, stosując leki wziewne, w tym preparaty β_2 -agonistów, glikokortykosteroidów (GKS) i leków przeciwcholinergicznym. Każdy z nich, niestety, jest odpowiedzialny za niepożądane działania uboczne i z tego powodu ich stosowanie opiera się na „wskaźniku terapeutycznym” (*therapeutic ratio*). Aby wziewny preparat mógł dotrzeć do światła drobnych oskrzeli, wielkość jego cząsteczek nie powinna przekraczać 1–2 μm , ponieważ większe cząsteczki ulegają depozycji tylko w dużych oskrzelach [2]. Z tego powodu większość prowadzonej terapii pomija działanie na zmiany zapalne toczące się w drobnych oskrzelach [3].

W badaniach doświadczalnych ujawniono, że zmiany strukturalne w obrębie małych oskrzeli zachodzą pod wpływem pobudzenia transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (*transforming growth factor* – TGF- $\beta 1$) i następnego nasilenia syntezy kolagenu [7]. Poznanie tego zjawiska, jego znaczenia i możliwości wpływania za pośrednictwem wziewnych leków przeciwzapalnych może stanowić kluczowy problem wskazujący nowy kierunek poszukiwań.

Wykazano, że „ultradrobne” cząsteczki, osiągając małe oskrzela, w istotny sposób poprawiają stan chorych [8]. Potwierdzają to inne spostrzeżenia, wskazujące, że małe cząsteczki (1,5 μg) albuterolu w 56% uzyskują całkowitą

depozycję płucną, a cząsteczki 6 μg – w 46%. Depozycja w najbardziej obwodowo położonych małych oskrzelach wynosi ok. 10%. W zależności od rodzaju inhalatora depozycja drobnych cząsteczek może być większa [9].

„Ultradrobne” cząsteczki glikokortykosteroidów i długo działających β_2 -mimetyków

Nowe formuacje wziewnych GKS z użyciem hydrofluoroalkanów (HFA) umożliwiły utworzenie mniejszych cząsteczek (ok. 1 mikrona) – „ultramających”, co dawało szanse docierania ich do najbardziej odległych dróg oddechowych, przy minimalnej depozycji w jamie ustno-gardłowej [2, 10]. Wskazywało to kierunek działania pozwalający na większą skuteczność terapeutyczną, przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki podawanego leku.

Nowe połączenie GKS i długo działających β_2 -mimetyków (LABA) w postaci jednego preparatu beklometazonu (100 μg) i formoterolu (6 μg) o „ultramających” cząsteczkach ocenione w porównaniu z flutikazonem (125 μg) i salmeterolem (25 μg) w badaniu klinicznym z udziałem 228 chorych na astmę umiarkowaną wykazało, że efekt obu terapii jest porównywalny, przy mniejszych objawach ubocznych w przypadku pierwszej kombinacji [11]. Większe dawki beklometazonu i formoterolu oceniane w innym badaniu, w odniesieniu do innych złożonych połączeń oraz rodzajów inhalatorów, nie wskazywały na wyższość którejkolwiek kombinacji, ponieważ ograniczenie stanowiła wielkość stosowanych cząsteczek [8]. W badaniach prowadzonych przez Fabbriego i wsp. [4] wskazuje się jednak na większą skuteczność połączenia formoterolu i beklometazonu w postaci „ultradrobnych” cząsteczek i ich skuteczny wpływ na proces zapalny toczący się w drobnych oskrzelach chorych na astmę oskrzelową.

Cyklezonid dostarczany do dróg oddechowych w postaci „małych” cząsteczek, oceniany u chorych na astmę łagodną i umiarkowaną, w dawce 320 μg raz dziennie przez 5 tyg. powodował poprawę stanu klinicznego i zmniejszenie stężenia wydechowego pęcherzykowego tlenu azotu oraz ograniczenie objętości „pułapki powietrznej” (*air trapping*), określanej techniką tomografii komputerowej [12].

Wyniki badań porównawczych stosowanej i wprowadzanej terapii wziewnej u chorych na astmę stwarzają nowe możliwości kontrolowania przebiegu tego schorzenia, nadal trudnego do leczenia.

Piśmiennictwo

1. Barnes PJ. New therapies for asthma. *Trends Mol Med* 2006; 12: 15-20.
2. Sutherland ER, Martin RJ. Targeting the distal lung in asthma: do inhaled corticosteroids treat all areas of inflammation? *Treat Respir Med* 2005; 4: 223-9.
3. Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 233-42.
4. Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, Papi A. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed

- combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 479-90.
5. Corren J. Small airways disease in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 533-9.
 6. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NH, et al. Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med* 2008; 102: 1264-71.
 7. Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: an important but neglected target in the treatment of obstructive airway disease. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 340-5.
 8. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 62: 682-9.
 9. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497-504.
 10. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (2 Suppl): S447-60.
 11. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al.; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62: 1182-8.
 12. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213-20.