

Strategia leczenia chorób alergicznych

Strategy of allergic disease treatment

TADEUSZ PŁUSA

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Abstract

Knowledge about pathogenesis of allergic diseases shows us the way for therapeutic control of clinical symptoms. The main direction is to influence the allergic inflammation. Many steps of allergic reactions are under pharmacological control but still many of them need further investigation. In the review only some clinically acceptable methods of therapy have been presented, with special stress laid on anti-inflammatory, synergic action against allergic reaction.

Key words: allergic diseases, synergic therapy.

Zasadniczym uwarunkowaniem wystąpienia choroby alergicznej jest przewlekły proces zapalny, mający miejsce w narządzie docelowym, tj. w drogach oddechowych, śluzówce nosa czy w skórze. Rozpoczyna się on na poziomie komórkowym od tzw. prezentacji antygeny przez wyspecjalizowane komórki (makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki nabłonka) limfocytom T. W przypadku zapalenia alergicznego dominującą populacją są limfocyty Th2 (*helper*), które uwalniają swoiste limfokiny typu interleukiny 4 i 13, bezpośrednio odpowiedzialne za syntezę IgE dokonującą się w limfocytach B [6].

Uwalniane są również liczne białka mediatorowe, aktywnie uczestniczące w zapaleniu alergicznym, a w tym interleukina-5 (IL-5) wraz z białkiem zapalnym makrofagów (MIP-1 α – *macrophage inflammatory protein*) i białkiem 1 chemotaktycznym dla monocytów (MCP-1 – *monocyte chemoattractant protein*). IL-5 uczestniczy w procesie przyciągania (chemotaksji) eozynofiliów (granulocytów kwasochłonnych) do miejsca toczącego się procesu zapalnego [3], chociaż w świetle najnowszych opracowań miejsce tej komórki w reakcji zapalnej jest mniej eksponowane.

Uwalniane przez makrofagi i mastocyty już na pierwszym etapie kontaktu z alergenem czynnik alfa martwicy nowotworów (TNF- α – *tumor necrosis factor*) powoduje ekspresję wewnątrzkomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule*). Z kolei IL-4 i IL-13, uwal-

Streszczenie

Wiedza o patogenezie chorób alergicznych wskazuje kierunek postępowania w celu kontrolowania objawów chorobowych. Głównym działaniem jest wpływanie na proces zapalenia alergicznego. Wiele etapów tegoż zjawiska jest w pełni możliwych do farmakologicznego kontrolowania, ale szereg z nich wymaga jeszcze dalszych badań. W niniejszym przeglądzie przedstawiono jedynie te metody postępowania leczniczego, które są klinicznie już akceptowane, ze specjalnym naciskiem na działanie przeciwzapalne, synergistyczne.

Słowa kluczowe: choroby alergiczne, leczenie synergistyczne.

(PDia 2003; XX, 2: 66–72)

niane z limfocytów Th2 już po rozpoznaniu alergenu, zwiększają znamienne ekspresję cząsteczek adhezyjnych komórek naczyń śródbłonna 1 (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule*) [2, 14]. W wyniku tych przemian komórki zapalne przechodzą z naczyń do miejsca reakcji zapalnej.

W ekspresji cytokin i cząsteczek adhezyjnych duże znaczenie ma międzykomórkowa cząsteczka NF- κ B (*nuclear factor*) o zdolnościach wiązania DNA. Pełni ona rolę czynnika transkrypcyjnego, kontrolującego odczytywanie genów. Uwolniony NF- κ B przechodzi do jądra komórkowego i wiąże się z miejscami rozpoznawania κ B na promotorach genów docelowych [2].

W wyniku działania ww. mediatorów stymulowany proces zapalny prowadzi do trwałych przemian określanych jako remodeling. Wyrazem tego jest odsłonięcie komórek nabłonka oddechowego, zamiana elastycznego kolagenu w warstwie podstawnej na grubo i nieelastyczny – typu III i V, depozycja białek typu lamininy, tenascyny, fibryny, fibronektyny [2].

Możliwości kontrolowania zapalenia alergicznego

Leczenie przeciwzapalne

Konieczność stosowania leków przeciwzapalnych stanowi podstawową zasadę w kontrolowaniu przewlekłych chorób aler-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa.

gicznych, β zwłaszcza astmy oskrzelowej. Połączenie działania β -mimetyku i glikokortykosteroidu należy do obowiązującego standardu i wynika z synergizmu tych dwóch grup farmakologicznych. Zasadność takiego postępowania potwierdzają oceny kliniczne. Obecnie potwierdzeniem zasadności takiego postępowania jest wprowadzanie tzw. terapii synergistycznej, w której podaje się równocześnie β_2 -mimetyk o przedłużonym działaniu (salmeterol, formoterol) wraz z glikokortykosteroidem (flutikazon, budesonid) w postaci jednego preparatu (Symbicort – AstraZeneca i Seretide – GlaxoSmithKline).

Poszukiwania nowych preparatów o działaniu przeciwwzapalnym wciąż trwają. Ostatnio wprowadzony cyklezonid [28] stanowić może istotny przełom w dotychczasowych badaniach.

▀ **Glikokortykosteroidy** w postaci wziewnej mają stałe miejsce w leczeniu stanów zapalnych w chorobach alergicznych. Do leków skutecznych zalicza się preparaty, które nie podlegają metabolizmowi płucnemu (budesonid, flutikazon, mometazon) oraz wyżej wymieniony prolek – cyklezonid, który (przekształcony) uwalniany jest jako aktywny lek w drogach oddechowych.

Równoczesne zastosowanie coraz to nowszych inhalatorów – takich jak np. turbuhaler, spinhaler, poprawia możliwości penetracji leku do obwodowych dróg oddechowych.

Cyklezonid to [11B,16a(R)]-16,17-[(Cyclohexylmetylene)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione, o wzorze chemicznym $C_{32}H_{44}O_7$, jest glikokortykosteroidem wziewnym aplikowanym w formie proleku i nabywającym właściwości przeciwwzapalne, po miejscowym uczynieniu przez endogenną esterazę płucną. Jest słabo rozpuszczalny w wodzie w temperaturze pokojowej, natomiast dobrze w etanolu, acetonie i chloroformie. Ciśnieniowy inhalator MDI z nośnikiem hydroksybenzylalkanem powoduje niewielką depozycję leku w obrębie jamy ustnej i gardła (38%), z następową minimalną aktywacją miejscową oraz wysoką (ok. 50% przyjętej dawki) depozycją płucną [13]. Także biodostępność preparatu wyrażana przez tę jego część, która przedostaje się do krążenia obwodowego po absorpcji z ust, gardła, dolnych dróg oddechowych i z przewodu pokarmowego jest bliska zeru. Oznacza to, że lek ten nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, a jego frakcja płucna przekształcana do aktywnej postaci, wykazuje działanie miejscowe i nie podlega absorpcji zwrotnej [12].

Metabolizm leku przebiega głównie w wątrobie i odbywa się poprzez sprzężenie z enzymami cytochromu P450. Wykazano obecność co najmniej trzech jego metabolitów, jednak największą aktywność przejawiał powstający w wyniku hydroksylacji związek M1 [12]. Leki, których metabolizm przebiega również przy udziale enzymów cytochromu P450, mogą upośledzać farmakokinetykę cyklezonidu. Jednak jednocześnie stosowanie erytromycyny, która metabolizowana jest przy udziale CYP3A4 – izoenzymu P450 – nie wpływało negatywnie na metabolizm cyklezonidu [13]. Około 99% aktywnej postaci leku transportowana jest w połączeniu z białkami osocza. Stwierdzono, że zaburzenia białkowe, do których dochodzi w przebiegu niewydolności nerek, jak i wątroby, nie upośledzają procesu łączenia i transportu leku. W narzędzie efektorowym, tj. w płucach, aktywna forma ulegała odwrotnemu sprzężeniu z kwasami tłuszczowymi, co w konsekwen-

cji przyczyniało się do wydłużenia czasu retencji i przedłużonego działania miejscowego [16]. Badania *in vitro* ujawniły, że cyklezonid wykazywał porównywalne z flutikazonem powinowactwo aktywnej postaci leku do receptora steroidowego. Wydalanie metabolitów jest niezależne od drogi podania i odbywa się głównie z kałem, aczkolwiek ok. 14% leku eliminowane jest z moczem [12, 13].

Działanie przeciwwzapalne leku wyrażało się zwłaszcza poprzez hamowanie zdolności proliferacyjnych komórek efektorowych po nieswoistej stymulacji Con-A, jak również wydzielania cytokin, w tym IL-2, IL-4, IL-5. Cyklezonid wykazywał jednak większą aktywność działania w porównaniu z budesonidem i beklometazonem, a także zmniejszał cechy nadreaktywności oskrzeli po nieswoistej prowokacji metacholiną oraz adenozymonofosforanem (AMP). Podczas 2-letniej obserwacji nie wykazano również pobudzenia kancerogenezy oraz wpływu leku na powstanie mutacji genowych [20].

▀ **Blokery receptorów leukotrienowych** znalazły miejsce w terapii chorób alergicznych, w tym astmy oskrzelowej, pyłkowicy czy atopowego zapalenia skóry. Wynika to z ich szerokiego działania, zarówno przeciwwzapalnego, jak i mediatorowego. Blokując receptory cysteinowe, znamiennie zmniejszają efekt działania leukotrienów uwalnianych z eozynofilów, co przekłada się na efekt kliniczny – zmniejszenie obrzęku błony śluzowej, zmniejszenie wydzielania śluzu, działanie rozkurczowe i przeciw wolnym rodnikom tlenowym. Leki typu montelukastu i zafirlukastu mogą być stosowane u chorych na astmę na każdym etapie zaawansowania choroby, skutecznie wspomagając leczenie i w wielu przypadkach umożliwiając zmniejszenie dawek stosowanych glikokortykosteroidów [28].

▀ **Inhibitory LTB4** znajdują się na etapie badań przedklinicznych. LTB4 należy do silnych czynników chemotaktycznych w stosunku do neutrofilów. Oceniany silny antagonistą tego leukotrienu (LY-293111) nie ujawnił swojego działania z zastosowaniem alergenu u chorych na astmę, mimo że w znacznym stopniu hamował napływ neutrofilów do dróg oddechowych w czasie późnej reakcji [2]. Inne preparaty z tej grupy (SC-53228, CP-105696, SB-201146) wykazują zróżnicowaną aktywność. Należy przypomnieć, że LTB4 jest syntetyzowany przez 5-lipooksygenazę, w stosunku do której opisano kilka inhibitorów, a w tym – zileuton – stosowany w wielu krajach świata. Może on znaleźć zastosowanie zarówno w leczeniu chorych na astmę, jak i POChP. Inhibitory hydrolazy LTA4, hamujące selektywnie syntezę LTB4, znajdują się na etapie badań wstępnych [5].

▀ **Blokery czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B)** są na etapie badań doświadczalnych. Badany czynnik transkrypcyjny NF- κ B jest niezwykle ważny w procesie podtrzymywania procesu zapalnego [6]. Reguluje m. in. syntezę IL-8 i TNF- α , a także adhezję cząsteczki ICAM-1. Wykazano, że należy zachować wysoką ostrożność przy wprowadzaniu jego inhibitora, bowiem zahamowanie czynnika może uszkadzać mechanizmy obronne ustroju [3]. Badane preparaty są nadal na etapie wstępnych analiz klinicznych. Tworzą one in-

teresującą i konkurencyjną dla glikokortykosteroidów metodę kontrolowania procesu zapalnego.

- ▶ **Selektywne inhibitory fosfodwuesterazy** wykazują także pewne działanie przeciwzapalne. Z tego powodu znajdują dodatkowe wskazanie do ich stosowania u chorych na astmę oskrzelową.
- ▶ **Blokery cząsteczek adhezyjnych**, z teoretycznego punktu widzenia, powinny znaleźć zastosowanie w procesie kontrolowania zapalenia. Ich rola, decydująca o przebiegu zapalenia, jest niekwestionowana [5]. Równocześnie wykazano, że między cząsteczkami a niektórymi lekami zachodzą interakcje. Zablokowanie ekspresji danej cząsteczki może więc wpłynąć istotnie na przebieg zapalenia [14]. Monoklonalne przeciwciała w stosunku do ICAM-1 czy selektyny E w badaniach doświadczalnych skutecznie hamowały proces zapalenia. Blokowanie VLA-4 i VCAM-1 prowadziło do zahamowania napływania komórek zapalnych do miejsca zapalenia alergicznego [8]. Przełożenie tego na obserwacje kliniczne jest jeszcze odległe. Ale zespół niedoboru β_2 -integryny opisany jako *leukocyte adhesion deficiency syndrome* charakteryzujący się nawracającymi posocznicami, wskazuje na istniejące niebezpieczeństwo w blokowaniu cząsteczek adhezyjnych.
- ▶ **Inhibitory cytokin**, działających chemotaktycznie na komórki uczestniczące w procesie zapalenia w drogach oddechowych, mogą znaleźć zastosowanie w kontrolowaniu

nadreaktywności oskrzeli. Najlepiej poznaną chemokina jest IL-8. Jej stężenie jest bezpośrednio zależne od etapu procesu zapalnego [19, 21]. Silny niebiałkowy inhibitor IL-8 jest wprowadzany do badań przedklinicznych [34].

IL-4 stała się obiektem szerokiego zainteresowania, z teoretycznego bowiem punktu widzenia zablokowanie tej ważnej cytokiny mogłoby skutecznie zamykać ważną drogę przemian w zapaleniu alergicznym. Wykazano, że rekombinowany ludzki receptor IL-4 (IL-4R) jest rozpuszczalną zewnątrzkomórkową częścią całego ludzkiego receptora dla IL-4, która ma zdolność wiązania i unieczynniania naturalnie występującej IL-4. Wstępne wyniki (przy podawaniu wziewnym) wskazywały na znamienne skutecznosc zmniejszenia objawów u chorych na umiarkowaną astmę oskrzelową, u których odstawiono glikokortykosteroidy [8]. Najbardziej aktualne badania prezentowane na ostatnich kongresach naukowych wskazują, że efekty kliniczne są dyskusyjne i konieczne są dalsze długotrwałe badania kliniczne.

IL-5 bierze czynny udział w pobudzaniu chemotaksji eozynofilów. Z tego też powodu opracowano i przebadano przeciwciała monoklonalne przeciw IL-5, hamując aktywność cytokin uwalnianych z limfocytów Th2. Jednakże, pomimo potwierdzonego w wielu badaniach działania anty-IL-5 na znamienne blokowanie napływania eozynofilów do miejsca reakcji zapalnej, nie wykazano istotnego wpływu na przebieg skurczu oskrzeli [24]. Obserwacje te wskazują, że zmniejszenie liczby eozynofilów nie może być uznane za skuteczną metodę leczniczą u chorych na astmę oskrzelową. Ostatnio przedstawione na Kongresie ERS w Sztokholmie badania potwierdzają po-

wyższe obserwacje, ale wstępne dane z badań biopsyjnych ścian oskrzeli wskazują, że podawanie anty-IL-5 – mimo że nie daje oczekiwanego szybkiego korzystnego wyniku klinicznego – przy dłuższym stosowaniu zmniejsza zmiany spowodowane remodelingiem. Czy ten kierunek badań przyniesie sukces kliniczny? Pokażą to najbliższe miesiące.

IL-12 aktywnie uczestniczy w procesie hamowania reakcji spowodowanej przez limfocyty Th2 i równoczesnym pobudzeniu reakcji typu Th1. W prowadzonych badaniach potwierdzono znaczne zmniejszenie liczby eozynofiliów, ale bez widocznego efektu klinicznego. Równocześnie ujawnione działania niepożądane związane z podawaniem IL-12 ograniczyły zakres prowadzonych badań [10].

Inhibitory TNF- α . Stężenie TNF- α jest podwyższone w płwocinie chorych na POChP (przewlekłą obturacyjną chorobę płuc) i astmę [17]. Obecnie wprowadzane preparaty ludzkich przeciwciał przeciwko TNF wykazują korzystne działanie nie tylko w przypadku zapalenia w obrębie układu oddechowego, ale także w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz chorobie Crohna. Zwraca się ponadto uwagę, że względu na możliwe zastosowanie w leczeniu zapalenia, na rozpuszczalne receptory dla TNF.

▮ **Inhibitory proteaz** stanowią przedmiot badań i obserwacji od wielu lat. Obecnie problem jest na nowo dostrzegany, wyniki prowadzonych badań potwierdzają bowiem znaczenie zaburzenia równowagi proteolitycznej w procesie zapalenia, w tym – w drogach oddechowych.

Elastaza neutrofilowa odgrywa istotną rolę w zachowaniu aktywności elastolitycznej płuc i nasila wydzielanie śluzu. Podjęto więc badania nad możliwością jej hamowania. Testowane są inhibitory elastazy, określone jako ICI200355 oraz ONO-5046. Ostatnio podano, że kolejny inhibitor – MR889, podawany przez 4 tyg. u chorych na POChP, słabo wpływał na aktywność proteazy [26].

Inhibitory metaloproteinazy mięszu płuc w znamienny sposób mogą kontrolować równowagę proteolityczną w układzie oddechowym. Naturalny inhibitor (TIMP – *tissue inhibitor of metalloproteinase*) potwierdza znaczenie tej równowagi. Obecnie wprowadzane są preparaty bastimastat (BB-94) oraz marimastat (BB-2516), które nie są w pełni selektywnymi inhibitorami metaloproteinaz i wykazują działania niepożądane. Obiecujące są natomiast wyniki badań prowadzonych nad selektywnymi inhibitorami metaloproteinazy-9 i 12 [11].

α 1-antytrypsyna odgrywa istotną rolę w kształtowaniu rozedmy płuc, gdyż przy jej niedoborze dochodzi do przedwczesnego rozwoju choroby. Z tego powodu trwają poszukiwania preparatów uzupełniających ten niedobór. Początkowo były one dostępne zaledwie w kilku krajach świata. Podawane dożylnie miały tylko 5-dniowy okres półtrwania [2]. Obecnie są dostępne preparaty wziewne, chociaż nie w pełni skuteczne i bardzo drogie [18]. Z kolei terapia genowa z zastosowaniem adenowirusa lub liposomów (jako nośnika) stanowi alternatywne postępowanie lecznicze u chorych z udokumentowanym niedoborem α 1-antytrypsyny.

Serpiny to także grupa inhibitorów enzymów proteolitycznych. Należy do nich m.in. elafina, działająca swoiście w stosunku do elastazy, syntetyzowana przez komórki nabłonka od-

dechowego w odpowiedzi na bodźce zapalne [19]. Serpiny mogą być unieczynniane w procesie zapalnym przez utleniacze [30]. Badania nad ich zastosowaniem nadal trwają.

Wydzielniczy inhibitor leukoproteazy (SLPI – *secretory leukoprotease inhibitor*) jest serpiną o ciężarze właściwym 12 kDa, wykazującą najsilniejsze działanie hamujące aktywność elastazy w drogach oddechowych. Wydzielana jest ona przez komórki nabłonka [25, 30]. Rekombinowana ludzka SLPI podawana w postaci wziewnej znamiennie zwiększa aktywność skierowaną przeciw neutrofilowej elastazie w wydzielinie nabłonka, co wskazuje na ewentualną przydatność terapeutyczną takiego działania [30].

▮ **Przeciwutleniacze** powinny być uwzględniane w kontroli zapalenia w POChP, a zwłaszcza w ostrych zaostrzeniach choroby.

Preparaty N-acetylocysteiny znalazły już swoje miejsce w kontrolowaniu procesu poprzez nasilenie wytwarzania glutajonu [7]. Nowe generacje przeciwutleniaczy są wprowadzane do leczenia, a w tym tzw. *spin-trap*, których przykładem jest azotan α -fenylo-N-tetrabutylowy. Wykazuje on silne działanie hamujące wewnątrzkomórkowe tworzenie rodników tlenowych poprzez formowanie rozpuszczalnych składników [21, 31].

▮ **Anty-IgE** – opracowane jako rekombinowane ludzkie monoklonalne przeciwciała przeciwko samej IgE (rhu Mab-E25) – powoduje usunięcie krążących wolnych cząsteczek IgE oraz odłączenie IgE od receptorów na powierzchni komórek tucznych i granulocytach zasadochłonnych. Leczenie preparatami anty-IgE znacząco osłabiało wczesną i późną reakcję alergiczną, umożliwiało skuteczną kontrolę przebiegu zaostrzeń choroby oraz redukcję podawania, a następnie odstawienie glikokortykosteroidów [9].

Preparaty rozszerzające światło oskrzeli

Leki wpływające na mięśnie gładkie oskrzeli od dawna traktowane są jako podstawowe w leczeniu stanów bronchospastycznych. Współcześnie dostępne preparaty rozszerzające światło oskrzeli przedstawiono poniżej.

▮ **Agoniści receptorów β ₂-adrenergicznych o przedłużonym działaniu** (salmeterol i formoterol) mają już swoje utrwalone miejsce w leczeniu nadreaktywności oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej [4]. Obecnie trwają badania nad opracowaniem preparatu wziewnego podawanego raz dziennie. Na etapie badań przedklinicznych jest preparat TA 2005 [3, 5, 6]. Krótko działające β ₂-mimetyki są podawane od wielu lat jako działające doraźnie. Mają jednak dość istotne działania niepożądane. Wykazano, że większość selektywnych β ₂-mimetyków zbudowana jest z izomerów R i S w równych proporcjach, przy czym aktywny izomer R wykazuje działanie rozszerzające oskrzela, a izomer S ma właściwości prozapalne (aktywując eozynofile i nasilając skurcz mięśni gładkich oskrzeli) [2]. Na podstawie powyższych danych wydaje się możliwe zsyntetyzowanie selektywnego β ₂-mimetyku składającego się tylko z izomeru R, czyli β ₂-mimetyku III generacji.

▮ **Leki przeciwcholinergiczne** działają za pośrednictwem receptorów muskarynowych. Receptory M1 umieszczone są

w zwojach przywspółczulnych i ich blokowanie zmniejsza odruchowy skurcz mięśni gładkich [4]. Receptory M2 są rozlokowane w zakończeniach nerwów cholinergicznym i hamują uwalnianie acetylocholino. Receptory M3 pośredniczą z kolei w skurczu oskrzeli i wydzielaniu acetylocholino. Dotychczas stosowane leki wykazywały brak selektywności, dlatego najbardziej przydatne będzie stworzenie preparatu wpływającego głównie na receptor M3 [1]. Opracowano 2 takie preparaty, ale wykazują one małą selektywność i krótki czas działania:

- **Revatropate** (UK – 112166) – antagonist receptorów M1 i M3 [1];
- **bromek tiotropium** (BA-679, Spiriva) – wykazuje unikalne właściwości w zakresie selektywności z szybką dysocjacją w stosunku do receptora M2 i bardzo wolną do receptora M1 i M3 [4]. Preparat powoduje długotrwałą blokadę skurczu oskrzeli w mechanizmie cholinergicznym. W badaniach klinicznych wykazano, że u chorych na POChP rozkurcz mięśni oskrzeli trwa ponad 24 godz. [27], a więc może być podawany raz dziennie w postaci wziewu z inhalatora proszkowego.

Preparatem wykazującym dobrą selektywność w stosunku do receptora M3 jest Darifenacin (UK – 88525) [1].

▶ **Selektywne inhibitory fosfodwuesterazy**, wpływającej na aktywność cyklicznych nukleotydów (c-AMP i c-GMP) regulujących czynność komórek, znajdują swoje zastosowanie w leczeniu chorych na astmę oskrzelową, w wyniku ich działania dochodzi bowiem do zahamowania aktywności komórek zapalnych i rozluźnienia mięśni gładkich oskrzeli. Dotychczas zostało opisanych ponad 9 rodzin fosfodwuesterazy, ale największe znaczenie w kontrolowaniu procesu zapalnego ma fosfodwuesteraza 4 (PDE4). Jej inhibitory hamują przebieg zapalenia neutrofilowego oraz czynność makrofagów i limfocytów T [33]. Inhibitory PDE4 wykazują także bezpośrednie działanie rozszerzające oskrzela. Selektowny inhibitor PDE4, znajdujący się w badaniach przedklinicznych, wykazuje działanie poprawiające funkcje wentylacyjne. Pewnym ograniczeniem są ich działania uboczne, a zwłaszcza nudności i wymioty.

▶ **Natriuretyczny peptyd przedsionkowy, urodilatin** (opisany w 1988 r.) wykazuje działanie rozszerzające światło oskrzeli, poprzez stymulowanie wewnątrzkomórkowego cGMP (cyklicznego guazyno-mono-fosforanu), jako alternatywnej drogi dla β_2 -mimetyku. Z kolei może on być unieczynniany przez wiązanie z receptorem (NPC-R – *natriuretic peptide clearance receptor*) lub na drodze enzymatycznej degradacji, za pośrednictwem obojętnych endopeptydaz. Badania nad preparatem są bardzo obiecujące, ale nie przekroczyły jeszcze I i II fazy [15].

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe od zawsze były i są związane z chorobami alergicznymi. Nic się nie zmieniło, ale poznanie mechanizmu zapalenia alergicznego spowodowało dopuszczenie innych grup leków, zwłaszcza tych silnie działających przeciwwzapalnie, powodując zmianę pozycji tej

grupy leków na pomocniczą lub uzupełniającą. Nad tym poglądem można dyskutować, bo w niektórych przypadkach nawet monoterapia lekami przeciwhistaminowymi może być skuteczna [22].

W mechanizmie działania preparatów przeciwhistaminowych podkreśla się udział w mechanizmie zapalenia, a zwłaszcza w aspekcie kontrolowania uwalniania histaminy i innych mediatorów, np. ICAM-1. Najcenniejsze są jednak wyniki badań klinicznych, wieloośrodkowych, trwających przez wiele lat. Wykazały one ponad wszelką wątpliwość przydatność tej grupy leków w kontrolowaniu przebiegu chorób alergicznych, a także w zahamowaniu ich dalszego rozwoju, tzw. marszu alergicznego [2]. Najbardziej znane badania ETAC posiadają wiele walorów praktycznych, co podkreśla się i odpowiednio promuje.

Obecnie leki przeciwhistaminowe znajdują pełne zastosowanie w leczeniu chorych na pyłkowicę, zwłaszcza w okresach pylenia roślin. Także u chorych na astmę alergiczną ich skuteczność jest wysoko oceniana. W atopowym zapaleniu skóry, w niektórych jej postaciach, uzyskiwane wyniki pod wpływem podawania leków przeciwhistaminowych są zachęcające [22].

Alergenowo swoista immunoterapia

Alergenowo swoista immunoterapia stała się w pełni akceptowaną metodą leczniczą u chorych na pyłkowicę, a także w niektórych przypadkach alergicznej astmy oskrzelowej. Wykazano, że swoista immunoterapia umożliwia zahamowanie reakcji z udziałem limfocytów Th2, a równocześnie pobudzenie reakcji z udziałem limfocytów Th1.

Alergenowo swoista immunoterapia polega na podawaniu choremu – we wzrastających dawkach – ściśle określonej substancji uczulającej, będącej przyczyną choroby. Celem tego typu leczenia jest immunokorekta, czyli normalizacja zaburzonej odporności, będącej przyczyną choroby alergicznej – wzrost tolerancji substancji uczulającej, wstrzymanie naturalnego rozwoju choroby alergicznej, wstrzymanie objawów alergii krzyżowej.

Skuteczność stosowanej immunoterapii jest bezpośrednio uzależniona od precyzji doboru szczepionki, a także od jej immunogenności. Aby osiągnąć ten efekt, dąży się do modyfikacji alergenu, w tym – do sprzężenia alergenu z immunostymulującym DNA pochodzenia bakteryjnego oraz na połączeniu alergenu z IL-12. Podejmowano również próby stosowania szczepionki DNA złożonej z DNA komplementarnego z alergenem połączonego IL-18 [32]. Metody te są w trakcie badań i wiąże się z nimi duże nadzieje.

Respektowanie zaleceń dotyczących leczenia chorób alergicznych daje stałe i wymierne wyniki kliniczne. Przykładem może być, np. liczba zaostrzeń w przebiegu astmy oskrzelowej, która ulega stalemu zmniejszeniu, a konieczność hospitalizacji występuje coraz rzadziej.

Piśmiennictwo

1. Alabaster VA: Discovery and development of selective M3 antagonists for clinical use. *Life Sci*, 1997, 60 (13-14), 1053-60.

2. Barnes PJ: Current therapy for asthma. W: New drugs for asthma, allergy and COPD. Prog Respir Res, T. T. Hansel, P. Barnes (red.). Basel, Karger 2001, 31, 6-10.
3. Barnes PJ, Adcock IM: NF- κ B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy. Trends Pharmacol Sci, 1997, 18 (2), 46-50.
4. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JC, et al.: Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel lung-acting muscarinic antagonists for the treatment of obstructive airways disease. Life Sci, 1995, 56 (11-12), 853-9.
5. Barnes PJ, Belvisi MG, Rogers DF: Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory diseases. Trends Pharmacol Sci, 1990, 11 (5), 185-9.
6. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med, 1997, 336 (15), 1066-71.
7. Boman G, Backer U, Larsson S, et al.: Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases Eur J Respir Dis, 1983, 64 (6), 405-15.
8. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al.: Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160 (6), 1816-23.
9. Boushey HA, Fick R, Fahy JV: Anti-IgE antibody. W: New drugs for asthma, allergy and COPD. Prog Respir Res, T. T. Hansel, Barnes P. (red.). Basel, Karger 2001, 31, 201-5.
10. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al.: Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet, 2000, 356 (9248), 2149-53.
11. Cawston TE: Metalloproteinase inhibitors and the prevention of connective tissue breakdown. Pharmacol Ther, 1996, 70 (3), 163-82.
12. Dahl R, Nielsen LP, Christensen MB, et al.: Ciclesonide – an inhaled corticosteroid prodrug – inhibits allergen induced early and late phase reactions. Eur Respir J, 1998, 28 (abstr.), 62.
13. Dietzel K, Engelstaetter R, Keller A: Ciclesonide: an on-site – activated steroid. In: New drugs for asthma, allergy and COPD. Prog. Respir. Res., T. T. Hansel, Barnes P. (red.). Basel, Karger 2001, 31, 91-6.
14. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al.: Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149 (3 Pt 1), 803-10.
15. Forssmann K, Meyer M, Forssmann WG, et al.: Urodilatin. In: New drugs for asthma, allergy and COPD. Prog. Respir. Res., T. T. Hansel, Barnes P. (red.). Basel, Karger 2001, 31, 81-4.
16. Hochhaus G, Gonzalez-Rothi RL, Lukyanov A, et al.: Assessment of glucocorticoid lung targeting by ex-vivo receptor binding studies in rats. Pharm Res, 1995, 12 (1), 134-7.
17. Huang SL, Su CH, Chang SC: Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156 (5), 1436-9.
18. Hubbard RC, Crystal RG: Strategies for aerosol therapy of alpha-antitrypsin deficiency by the aerosol route. Lung, 1990, 168 (Suppl.), 565-78.
19. Jahnz-Różyk K, Płusa T, Kuna P, et al.: Monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma and chronic bronchitis. Relationship to lung function tests, bronchial hyper-responsiveness and cytology of bronchoalveolar lavage fluid. Immunology Letters, 1997, 58 (1), 47-52.
20. Kannies F, Richter K, Bohme S, et al.: Effect of inhaled ciclesonide on airway responsiveness to inhaled AMP, the composition of induced sputum and exhaled nitric oxide in patients with mild asthma. Pulm Pharmacol Ther, 2001, 14 (2), 141-7.
21. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al.: Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153 (2), 530-4.
22. Kruszewski J: Bezpieczeństwo stosowania leków przeciw-histaminowych. SPPP Pogoń, Białystok 2002, 6-30.
23. Kuo HP, Rohde JA, Barnes PJ: Cigarette smoke-induced airway goblet cell secretion: dose-dependent differential nerve activation. Am J Physiol, 1992, 263 (2 Pt 1), L161-L167.
24. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al.: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet, 2000, 356 (9248), 2144-8.
25. Llewellyn Jones CG, Lomas DA, Stockley RA: Potential role of recombinant secretory leucoprotease inhibitor in the prevention of neutrophil mediated matrix degradation. Thorax, 1994, 49 (6), 567-72.
26. Luisetti M, Sturani C, Sella D, et al.: MR889, a neutrophil elastase inhibitor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur Respir J, 1996, 9 (7), 1482-6.
27. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, et al.: Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J, 1995, 8 (9), 1506-13.
28. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, et al.: Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. Eur Respir J, 2001, 17 (6), 1083-8.
29. Reid CJ, Gould S, Harris A: Developmental expression of mucin genes in the human respiratory tract. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 17 (5), 592-8.
30. Sallenave JM, Shulmann J, Crossley J, et al.: Regulation of secretory leucocyte proteinase inhibitor (SLPI) and elastase-specific inhibitor (ESI/elafin) in human airway epithelial cells by cytokines and neutrophilic enzymes. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 11, 733-41.
31. Thomas CE, Ohlweiler DF, Carr AA, et al.: Characterization of the radical trapping activity of a novel series of cyclic nitron spin traps. J Biol Chem, 1996, 271 (6), 3097-104.
32. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, et al.: Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2000, 106 (1 Pt 1), 124-34.
33. Torphy TJ: Phosphodiesterase isoenzymes: molecular targets for novel antiasthma agents. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157 (2), 351-70.
34. White JR, Lee JM, Young PR, et al.: Identification of a potent, selective non-peptide CXCR2 antagonist that inhibits interleukin-8-induced neutrophil migration. J Biol Chem, 1998, 273 (17), 10095-8.