

Budoucí léčba astma bronchiale

Vratislav Sedlák, Vladimír Koblížek

Plicní klinika FN Hradec Králové

I přes pokroky farmakologického výzkumu posledních desetiletí zůstává astma bronchiale u části pacientů s obtížně léčitelným astmatem stále závažným symptomatickým onemocněním. Pomoc těmto nemocným je výzvou pro farmakologický výzkum. Řešením budoucnosti je fenotypizace astmatu a sestavení léčby kombinací protizánětlivě působících preparátů. Tato práce shrnuje výsledky nejvíce nadějných léčebných postupů poslední doby s předpokladem brzkého klinického využití.

Klíčová slova: nová antiastmatika, obtížně léčitelné astma, biologická léčba astmatu.

Future treatment of asthma

Despite recent advances of pharmacological industry is asthma persisting severe symptomatic disease in subgroup of patients with difficult-to-control asthma. This is a challenge for ongoing pharmacological research. The key solution for better outcome is to assess phenotype of asthma carefully and combine anti-inflammatory therapies according to particular disease phenotype. This review summarizes results of most promising anti-asthma drugs developed in the last years with presumption of early clinical application.

Key words: new antiasthmatic, difficult to treat asthma, biological treatment of asthma.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 71–74

Úvod

Astma bronchiale je komplexní onemocnění, variabilní v mnoha aspektech. Typickým rysem, který je popisován již v definici astmatu je variabilita bronchiální obstrukce (1). V klinické praxi se můžeme setkat s variabilitou klinických projevů astmatu, tzv. různými fenotypy a také s variabilitou odpovědi na léčbu proti zánětu dýchacích cest. U části pacientů s astmatem léčba dle platných doporučené selhává, jejich astma je obtížně léčitelné (OLA). Tato situace nastává asi u 5–10 % astmatiků, kde nemoc probíhá pod obrazem častých exacerbací, progresivní ztráty plicních funkcí v čase, špatné kvality života a vyšší morbidita i mortality. Péče o tyto nemocné spotřebovává významnou část finančních i lidských zdrojů věnovaných boji s astmatem (2). Nelehký osud pacientů s OLA i vysoké náklady na jejich léčbu motivuje farmakologický výzkum k hledání nových léčebných prostředků ke zvládnutí obtížně léčitelného astmatu.

Diagnózu obtížně léčitelné astma lze přisoudit nemocnému jen pokud splní určitá kritéria. Především musí být splněna kritéria pro bronchiální astma dle GINA, které se opírají o typickou anamnézu (dechové obtíže ve vazbě na spouštěče astmatu, fyzikální nález, prokázaná bronchiální hyperraktivita). Dále musí být proveden vyšetřovací program, který posoudí přítomnost komplikujících faktorů astmatu, které vedou ke klinicky výrazným projevům nemoci (nespolupráce, psychosociální komorbidita, užívání nevhodných léků, trvalá expozice spouštěčům astmatu apod.). Důležitá je i diagnostika a následná maximální léčba přidružených one-

mocnění astmatu (refluxní nemoc jícnu, rhinosinusitida, thyreopatie apod.), důležité je kvalitní alergologické vyšetření.

Pokud i přes tato opatření trvá symptomatické astma, pak je možné pomýšlet na obtížně léčitelné astma (tabulka 1).

Pacienta s obtížně léčitelným astmatem bychom měli podrobně popsat i po stránce tzv. klinického fenotypu astmatu. Současná úroveň poznání na základě clusterových analýz a rozsáhlých observačních studií popisuje různé fe-

notypy astmatu s odlišným klinickým průběhem, odpovědí na léčbu a prognózou.

Jednoduché rozdělení fenotypů astmatu existuje i v české literatuře a lze jej dobře použít i v naší klinické praxi s konkrétním dopadem na léčbu (3). Vyšetření koncentrace oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FeNO) dobře koreluje s intenzitou eosinofilního zánětu dýchacích cest. Komplexní pohled na pacienta společně s parametrem FeNO umožňuje rozdělit astmatiky do skupin dle přítomnosti

Tabulka 1. Diagnostická kritéria pro obtížně léčitelné astma (OLA) dle Národního centra pro těžké astma (NCTA)

Hlavní kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*	
1	Správně stanovená diagnóza bronchiálního astmatu dle kritérií GINA 2008
2	Byla vyloučena nebo léčena onemocnění komplikující průběh astmatu (refluxní nemoc jícnu, rhinosinusitida, psychosociální faktory atd.)
3	Nekontrolované astma (viz vedlejší kritéria) i přes správně užívanou léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (beklometason > 1 250 µg, budesonid > 1 200 µg, flutikason 1 000 µg) a aditivní léčbu (teofylliny, antileukotrieny, dlouhodobě-působícími beta-2-mimetiky (LABA))
Vedlejší kritéria OLA*	
1	Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby rychle působícími beta-2-mimetiky (RABA)
2	Trvalý obstrukce dýchacích cest (FEV1 < 80 % normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %)
3	Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok
4	Více než 2 nárazy systémovými kortikoidy pro exacerbaci astmatu za rok
5	Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikoidů o 25 %
6	Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze v posledních 5ti letech
7	Trvalá nebo téměř trvalá léčba systémovými kortikosteroidy pro astma
*Pro splnění definice OLA musí platit všechna tři hlavní kritéria a současně alespoň dvě vedlejší kritéria	

Tabulka 2. Astmatici se dělí do skupin dle přítomnosti eosinofilního zánětu dýchacích cest s různou odpovědí na léčbu a různým klinickým průběhem

Fenotyp astmatu	Zánět	Vznik	Odezva GKS	Pokles FEV1
alergické eosinofilní astma	eosinofily	děťství	+++	+
nealergické eosinofilní astma	eosinofily	dospělost	++	++
nealergické non-eosinofilní astma	neutrofily	dospělost	+	+++

eosinofilního zánětu dýchacích cest s různou odpovědí na léčbu a různým klinickým průběhem (tabulka 2).

V posledních letech máme k dispozici výsledky studií, které hodnotily přínos nových bronchodilatačních a protizánětlivých farmak ze skupiny biologických preparátů. Tento přehled předkládá výsledky nejslibnějších farmak s potenciálem brzkého využití v klinické praxi u určitých fenotypů astmatu.

Pokroky v biologické léčbě astmatu

Patofyziologie alergického bronchiálního astmatu je dobře prozkoumaná na zvířecích modelech až do úrovně cytokinů a jejich vzájemných interakcí. Mnohé oblasti medicíny dnes využívají preparáty z kategorie biologické léčby – monoklonální protilátky proti klíčovým cytokinům zánětu či růstovým faktorům (4).

Přehled slibných biologických preparátů s antiastmatickým efektem (tabulka 3 a schéma 1).

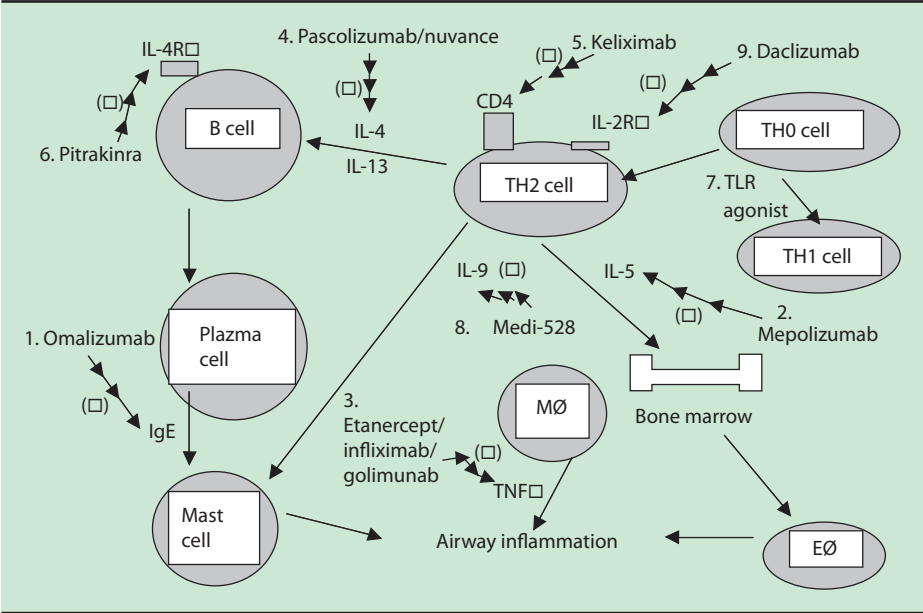
Tabulka 3. Přehled slibných biologických preparátů s antiastmatickým efektem

Biologický preparát	Princip působení
omalizumab	anti-IgE
mepolizumab	anti-IL-5
golimumab	anti-TNF-alfa
pascolizumab	anti-IL-4
daclizumab	anti-sr-IL-2

První látka z této kategorie, která dospěla do použití v běžné denní klinické praxi a je součástí platných doporučení pro diagnostiku a léčbu astmatu je **omalizumab**, protilátka proti IgE. Použití omalizumabu je vhodné jen pro těžké perzistující astma, atopické IgE zprostředkované, kde léčebné prostředky podle platných doporučení GINA nevedou k dosažení uspokojivé kontroly astmatu (1). Omalizumab tedy není univerzálním lékem pro každé nekontrolované astma, lze jej použít jen pro určité fenotypy nemoci. Dnes máme k dispozici robustní data prokazující efektivitu u těchto pacientů s dosažením dobré bezpečnosti podání, anafylaktické reakce byly pozorovány u méně než 0,47 % pacientů, v postmarketingových studiích u 0,2 % pacientů při zaznamenaných více než 57 000 aplikacích léku. Omalizumab prokazatelně snižuje počet exacerbací, zlepšuje kvalitu života, zlepšuje kontrolu komorbidit – alergické rýmy i dermatitidy nebyl však prokázán vliv na zlepšení plicních funkcí (5).

Další slibnou molekulou pro brzké klinické využití je protilátka proti IL-5 – **mepolizumab**.

Schéma 1. Mechanizmy protizánětlivého působení biologických preparátů v léčbě astmatu (dle 12)



Interleukin-5 je hlavním prozánětlivým cytokinem, který je zodpovědný za chemoatrakci eosinofilů do dýchacích cest u alergického zánětu. První studie s anti-IL-5 skutečně prokázaly snížení eosinofilie periferní krve, v dýchacích cestách i v kostní dřeni. Klinické zkušenosti s touto látkou lze rozdělit na práce prováděné na neselektovaných pacientech s astmatem a na fenotypově specifické studie, kde byl lék podáván pouze úzké skupině pacientů s perzistující eosinofilií dýchacích cest i přes vysoké dávky inhalační ch nebo i systémových kortikosteroidů. Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná (MRDBPC) studie u 362 pacientů s nekontrolovaným astmatem i přes vysokou dávku inhalační kortikoterapie (IKS) prokázala efekt mepolizumabu – došlo ke snížení eosinofilů v periferní krve i v dýchacích cestách, další cíle studie (plicní funkce, ranní PEF, spotřeba úlevové léčby, exacerbace) však nebyly naplněny. Pokroku bylo dosaženo až při podání léku fenotypově specifické populaci astmatiků. První taková MRDBPC studie sledovala efekt anti-IL-5 u 61 astmatiků s refrakterním eosinofilním astmatem. Roční léčba mepolizumabem u 29 mepolizumabem léčených astmatiků vedla k signifikantnímu snížení počtu exacerbací, zlepšení kvality života, opět bylo zjištěno snížení eosinofilů v dýchacích cestách i periferní krvi. Lék byl navíc velmi dobře tolerován prakticky bez vážných nežádoucích účinků (6). Další fenotypově specifická MRDBC paralelní studie sledovala efekt anti-IL-5 u kortikodependentních astmatiků s perzistující eosinofilií u 20 nemocných. V aktivně léčené větvi došlo k signifikantnímu snížení exacerbací a snížení dávky kortikoterapie nutné k udržení

kontroly astmatu, opět bylo prokázáno snížení eosinofilie periferní krve i v dýchacích cestách, nebyly pozorovány vedlejší účinky a efekt léčby přetrvával i 2 měsíce po poslední infuzi anti-IL-5 (750 mg) (7).

Závěry těchto dvou fenotypově specifických studií jednoznačně určily trend moderní péče o nekontrolované astma, který spočívá v dokonalém poznání konkrétního fenotypu nemoci z hlediska klinického průběhu, odpovědi na protizánětlivou léčbu steroidy a typu zánětu v dýchacích cestách. Nemocní s perzistující eosinofilií dýchacích cest budou pravděpodobně cílovou skupinou léčby anti-IL-5. U těchto nemocných je použití více léčebných skupin kontrolujících zánět racionální strategií.

Pro astmatiky s jiným než eosinofilním buněčným fenotypem astmatu zatím nemůže současný farmakologický výzkum nabídnout podobně nadějně preparáty. U neutrofilního OLA byla zjištěna zvýšená exprese tumor-necrosis faktoru alfa (TNF-alfa). Studie s použitím **protilátek proti TNF-alfa** jsou rozporuplné a na malých počtech pacientů. Například použití etanerceptu vedlo k určitému zlepšení plicních funkcí a snížení bronchiální hyperreakivity, avšak efekt po ukončení léčby rychle odezněl. Použití infliximabu, dalšího zástupce této lékové skupiny, neprokázalo přesvědčivé výsledky na žádný z obvyklých sledovaných parametrů kontroly astmatu. Novým preparátem je golimumab (anti-TNF-alfa), jehož použití bylo testováno na 309 pacientech s těžkým nekontrolovaným perzistujícím astmatem (design studie MRDBPC), také bez zjištění přesvědčivého pozitivního efektu (8). Následná subanalýza proká-

zala jen částečný efekt u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou. Léčení pacienti však měli více nežádoucích účinků (pneumonie, sepe, TBC), proto je anti-TNF léčebná strategie u astmatu zatím spíše méně perspektivní.

Pascolizumab (SB 240683) je protilátka proti **IL-4**. Interleukin-4 (IL-4) je hlavní cytokin celé řady patofyziologických pochodů alergické reakce. Léčba protilátkou proti IL-4 byla sledována zatím ve studii fáze I., kde byla tato léčba u 24 středně těžkých a lehkých astmatiků dobře tolerována, avšak nedošlo ke trvalému snížení tvorby IL-4. Nyní probíhá studie II. fáze klinického testování u steroid naivních astmatiků testující různé dávky protilátek proti IL-4 na větším souboru nemocných (ClinicalTrials.gov/NCT00024544).

Daclizumab je protilátka proti vysokoafinitivnímu solubilnímu IL-2 receptoru a používá se v transplantologii k zábraně rejekce štěpu s cílem snížit produkci zánětlivých cytokinů z aktivovaných T lymfocytů. Studie na fenotypově neselektovaných 88 pacientech se středně těžkým astmatem nedostatečně kontrolovaným inhalačními steroidy prokázala efekt daclizumabu. Bylo zjištěno malé, avšak významné zlepšení FEV1 a snížení denních symptomů astmatu i spotřeby úlevové léčby. U tří pacientů však byly pozorovány vážné nežádoucí účinky (anafylaktický šok, varicelová meningitida, karcinom prsu). Bezpečnostní profil tohoto preparátu, tedy pravděpodobně znemožní širší klinické využití v léčbě astmatu (9).

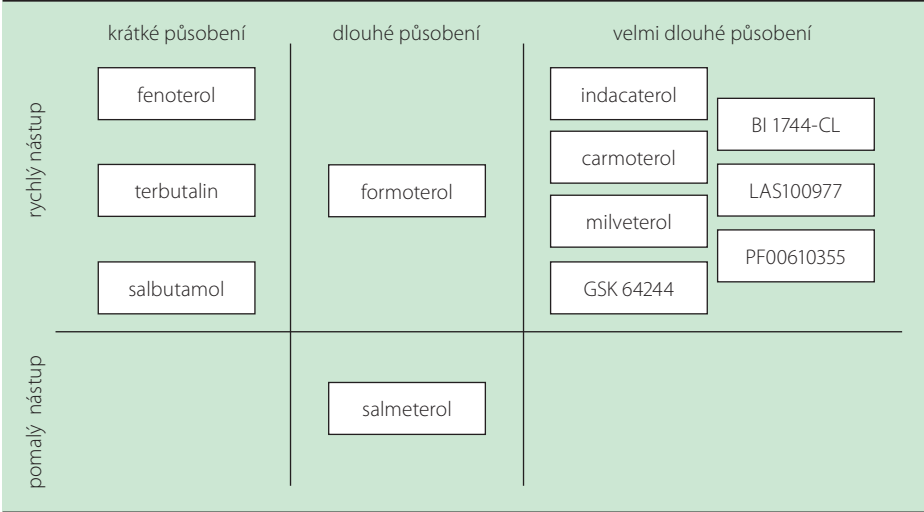
Nová bronchodilatancia

Pro pacienty, kde je astma symptomatické i přes léčbu inhalačními kortikosteroidy je podle platných doporučení vhodné přidání bronchodilatancia. Tyto léky ovlivňují tonus hladké svaloviny bronchiální stěny a zmírňují projevy astmatu. Je prokázán jednoznačný benefit podávání bronchodilatačních léků společně v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy. V běžné klinické praxi jsou kromě krátkodobých beta-2-agonistů (RABA) k dispozici dlouhodobá beta-2-mimetika (LABA), z nichž některé mají i rychlý nástup účinku (tabulka 4).

Tabulka 4. Názvosloví beta-2-mimetik dle rychlosti nástupu účinku a délky jeho trvání

Zkratka	Název
SABA	inhalační beta-2-mimetika s krátkodobým účinkem
LABA	inhalační beta-2-mimetika s dlouhodobým účinkem
RABA	inhalační beta-2-mimetika s rychlým nástupem účinku

Schéma 2. Přehled beta-2-mimetik v současné praxi a ve výzkumu



Farmakologický výzkum posledních let se soustřeďuje na hledání perspektivních látek poskytujících rychlý nástup bronchodilatačního účinku i dlouhodobé trvání tohoto efektu. Podávání těchto nových léků v jedné denní dávce může výrazně zlepšit compliance pacienta k léčbě. Mezi nejnovější lékové skupiny patří indacaterol, carmoterol, milveterol, ve výzkumu je řada dalších látek z kategorie ultra-LABA s výrazně prodlouženým efektem (schéma 2).

Indacaterol je LABA s používáním 1x denně, rychlým nástupem účinku, který přetrvává déle než 24 hodin. In-vitro studie prokázaly na izolovaných lidských bronších vysoce efektivní beta-2-agonistický efekt, který je srovnatelný se salbutamolem či formoterolem a jeho efekt trvá déle než u salmeterolu. Střední poločas eliminace je 30 hodin, maximální koncentrace v plasmě je detekovatelná již po 15 minutách od inhalace. V dostupných klinických humánních studiích astmatiků byl indacaterol bezpečný a dobře snášený. Randomizovaná studie u dospělých astmatiků s cross-over designem prokázala lepší a delší bronchodilatační efekt 200 ug indacaterolu než u 50 ug salmeterolu při zachované dobré bezpečnosti a toleranci léku (10). U pacientů s astmatem má indacaterol široký terapeutický index až do dávky 600 ug, bez přidružených kardiovaskulárních nežádoucích účinků a dalších systémových β-2 mediováných účinků. V současné době probíhají multicentrické studie sledující dlouhodobý efekt indacaterolu v léčbě astmatu.

Carmoterol je non-katecholový beta-2-agonista, jehož biochemická struktura (boční carboxyrylový aromatický řetězec) jej předurčuje k velmi pevné vazbě na β-2 adrenoreceptor a metoxyfenylová skupina zajišťuje vysokou β-2 selektivitu. Carmoterol má 52x vyšší afinitu

k β-2 receptoru než k β-1 receptoru a je asi 5x více selektivnější pro bronchiální β-2 receptory než pro β-2 receptory kardiální. Carmoterol má rychlý nástup účinku, který efektivně přetrvává po dobu 24 hodin podobně jako u salmeterolu, dávka 2 ug calmoterolu je stejně efektivní jako 12 ug formoterolu při zachování stejné tolerance a bezpečnosti (11). Nyní probíhají randomizované placebo kontrolované studie, které ověří možnosti klinického použití léku v léčbě astmatu.

Milveterol je dalším LABA ve vývoji. Jde o dobře tolerované bronchodilatans s rychlým nástupem účinku a efektem trvajícím déle než 24 hodin i po jedné dávce. Jsou k dispozici první komparativní práce použití milveterolu oproti salmeterolu (12).

Ve vývoji je celá řada dalších slibných preparátů v různé fázi klinických studií (GSK 642444, BI-1744-CL, LAS-100977, PF-00610355) jejichž první výsledky byly publikovány zatím jen ve formě abstrakt a posterových sdělení na respiračních kongresech posledních let.

Léčba bronchiální hyperreaktivit

Astma je zánětlivé onemocnění bronchiální stěny s přidruženou bronchiální hyperreaktivitou. V poslední době se na hladkou svalovinu dýchacích cest soustřeďuje pozornost farmakologického výzkumu, protože roste počet důkazů o vlastní prozánětlivé aktivitě buněk hladké svaloviny, na které se současná léčba astmatu nesoustředí. V praxi používané léky ovlivňují kontraktální vlastnosti hladké svaloviny (ASM), nikoliv jejich sekreční aktivitu. U astmatu dochází nejen k proliferaci a migraci myocytů s následnou hyperplasií a hypertrofií, ale probíhá mohutná sekreční aktivita ASM, která vede k aktivaci fibroblastů a jejich diferenciaci v myofibroblasty a chemoatrakci fibrocytů a mesenchymálních

buněk do stěny bronchu. Tyto procesy pak vedou k remodelaci dýchacích cest. In-vitro buňky hladké svaloviny reagují na **statiny** – inhibitory hydroxymethyl-glutaryl- reduktázy (HMG-CoA) omezením proliferace i sekreční aktivity. Jsou k dispozici první práce na zvířecích modelech, které prokazují pozitivní vliv statinů (simvastatin, lovastatin) na snížení objemu hmoty hladké svaloviny bronchu, snížení funkční a sekreční aktivity, snížení profibrogenní aktivity fibroblastů v respiračním aparátu. V současné době probíhá 5 prospektivních klinických studií sledující afekt atorvastatinu a simvastatinu na plicní funkce astmatiků a pacientů s CHOPN (13).

Závěr

I přes pokroky farmakologického výzkumu posledních desetiletí zůstává astma bronchiale u části pacientů obtížně řešitelným problémem. Abychom mohli ideálně sestavit individuální kombinaci antiastmatik pro tyto nemocné, je nutné důsledným vyšetřovacím programem co nejpřesněji určit konkrétní jejich fenotyp astmatu. Hledání nových potentních léků kontrolujících zánět má budoucnost v jejich použití

u fenotypově specifických populací astmatiků. V blízké budoucnosti bude možné dosáhnout lepší kontroly astmatu u pacientů s obtížně léčitelným astmatem použitím kombinací různých protizánětlivě působících antiastmatik, léků ovlivňujících remodelaci dýchacích cest a účinných dlouhodobě působících broncho-dilatancí.

Literatura

1. GINA, www.ginasthma.org.
2. Sedlák V. Úskalí diagnostiky a léčby obtížně léčitelného astmatu. *Acta pneumologica et phthiseologica*.
3. Diagnostický přístup k astmatu prizmatem eozinofilie a alergie. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 69, 2009; 4: 130–139.
4. Casale TB, Stokes JR. Immunomodulators for allergic respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 288–296.
5. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 788–797.
6. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbation of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–984.
7. Nail P, Pizzichini MM, Kjasgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–993.
8. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 753–762.
9. Busse WW, Baker JW, Charous BL, et al. Preliminary safety and efficacy of daclizumab in the treatment of patients with moderate to severe chronic persistent asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S286–S287.
10. Brookman LJ, Knowles LJ, Barbier M, et al. Efficacy and safety of single therapeutic and suprathreshold doses of in-dacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3113–3112.
11. Nandeuil A, Kottakis I, Raptis H, et al. Safety and tolerability of the novel very long β -2 agonist carmoterol given as 2 ug qd dose; 8 days comparison with formoterol and placebo in patients with persistent asthma. Abstract. *Eur Respir J* 2006; 28: 655.
12. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J* 2009; 34: 757–769.
13. Camoretti-Mercado B. Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment. *Translational Research* 2009; 10: 165–174.

MUDr. Vratislav Sedlák

Plicní klinika FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

sedlaci@seznam.cz
