

Alicja Grzanka, Jerzy Jarząb

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med. J. Jarząb

Niegenomowe działanie glikokortykosteroidów jako ważny mechanizm glikokortykosteroidoterapii wziewnej u chorych na astmę oskrzelową

Nongenomic effects of glucocorticoids, an important mechanism of inhaled glucocorticoids action in asthma

Abstract

Authors describe the clinical implications of nongenomic effects of glucocorticoids, important also for the inhaled drugs. Data suggest that these rapid actions of glucocorticoids are important in the pharmacotherapy of asthma, particularly for prevention and treatment of acute exacerbations. Their influence on remodeling is also considered.

Key words: inhaled glucocorticoids, nongenomic action, asthma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 453–459

Streszczenie

W artykule przeglądowym autorzy przedstawili kliniczne implikacje niegenomowych mechanizmów działania glikokortykosteroidów, ważne także dla wziewnej drogi ich podawania. Te szybkie efekty glikokortykosteroidów wziewnych stanowią istotny element ich korzystnego oddziaływania w leczeniu astmy, szczególnie w zapobieganiu i leczeniu zaostrzeń astmy oraz oddziaływaniu na niektóre składowe remodelingu.

Słowa kluczowe: wziewne glikokortykosteroidy, niegenomowe działania, astma

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 453–459

Glikokortykosteroidy wziewne (wGK) są lekami z wyboru w chorobach obturacyjnych. Aerozoloterapia zapewnia wysokie stężenie miejscowe leku, a poszczególne preparaty wGK charakteryzują się znacząco wyższym powinowactwem do swojego receptora w porównaniu do ich odpowiedników podawanych systemowo. Taka sytuacja kliniczna może szczególnie sprzyjać ujawnieniu się niegenomowych mechanizmów działania glikokortykosteroidów (GK). Nietranskrypcyjna ścieżka sygnałowa dla wGK nie jest jednak jeszcze do koń-

ca poznana, zależy od rodzaju glikokortykosteroidu wziewnego i jego dawki oraz tkanki lub modelu doświadczalnego [1].

Niegenomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów wziewnych

W ostatnim czasie udokumentowano, że szybkie niegenomowe działanie jest istotne dla efektu klinicznego preparatów GK o miejscowym działaniu. U chorych na astmę mechanizm ten potwier-

Adres do korespondencji: dr n. med. Alicja Grzanka, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii, ul. M. Skłodowskiej-Curie 10, 41–800 Zabrze, tel./faks: (032) 271 31 65, e-mail: alicjag@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 9.10.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

dono zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *ex vivo*. Wykazano, że wGK regulują w tym mechanizmie napięcie ścian naczyń oskrzelowych przez wpływ na ich mięśniówkę gładką. Wanner i wsp. [2] badali działania genomowe i niegenomowe w czasie podawania flutikazonu. W efekcie genomowym, który rozwijał się wolno i odbywał się przez regulację transkrypcji genów, konsekwencją kliniczną było zmniejszenie proliferacji i przepuszczalności naczyń oraz napływu komórek zapalnych do miejsc toczącego się procesu zapalnego. Efekt niegenomowy, który pojawił się szybko, już poniżej 5 minut (szczyt działania 30–60 minut), zaznaczał się szczególnie w potencjalizowaniu działania noradrenergicznego, najpewniej przez wpływ na stężenie noradrenaliny w obrębie receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego w mięśniach gładkich naczyń oskrzeli. Glikokortykosteroidy hamowały wychwyt zwrotny noradrenaliny, a objawem klinicznym tego działania było zmniejszenie przekrwienia w miejscu zapalenia w następstwie istotnego spadku przepływu krwi w naczyniach błony śluzowej oskrzeli. Inni autorzy potwierdzili ten efekt dla pozostałych preparatów wGK [3], wykazując także korelację powyższych mechanizmów ze stężeniem NO i temperaturą wydychanego powietrza [4].

Podobnie, w doświadczeniach na zwierzętach, budezonid znosił skurcz mięśni gładkich tchawicy świnki morskiej, wywołany histaminą na drodze szybkiego (w ciągu 15 min), niegenomowego działania GK, które nie było blokowane przez antagonistę receptora glikokortykosteroidowego — mifepriston (RU 486) [5]. Indukcja rozkurczu mięśni gładkich była, według autorów, konsekwencją wpływu budezonidu na wzrost stężenia cAMP.

Szybko ujawniające się działania GK występują przy ekspozycji komórek na duże stężenia GK. W wielu pracach pokazano, że zastosowanie wysokich dawek wGK w niektórych sytuacjach klinicznych ujawnia dodatkowe korzyści lecznicze, w których jest możliwy udział efektów niegenomowych, obok zawsze występującego genomowego działania tej grupy leków.

Zaostrzenia astmy

Wykazano, że podawanie wysokich dawek wGK może dać dobre efekty w leczeniu zaostrzeń astmy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, będąc równie, a nawet bardziej skuteczne, niż stosowanie systemowych GK [6]. W zaostrzeniu umiarkowanym dodanie wGK do salbutamolu od początku leczenia tego stanu istotnie lepiej poprawia czynność płuc, wyraźnie zmniejsza liczbę wskazań do glikokortykosteroidoterapii systemowej

w porównaniu do grupy otrzymującej inhalację tylko z salbutamolu (7% v. 27%; $p < 0,05$) [7]. W cięższych zaostrzeniach, w badaniu randomizowanym z podwójnie ślełą próbą, Rodrigo i wsp. [8] wykazali wyższość flutikazonu podawanego co 10 minut (po 500 μg) przez 3 godziny do łącznej dawki 9 mg w porównaniu do hydrokortyzonu podanego jednorazowo, dożylnie w dawce 500 mg. Schemat podawania salbutamolu w obydwu grupach był jednakowy. Poprawa FEV₁ ujawniła się szybciej i była większa średnio o 46,4% w grupie leczonej flutikazonem w porównaniu do grupy leczonej hydrokortyzonem. Różnica ta była szczególnie widoczna u chorych z nasiloną obturacją, z wartościami FEV₁ poniżej 1l. W grupie leczonej flutikazonem, po tak przeprowadzonym leczeniu na oddziale pomocy doraźnej, stwierdzano istotnie mniej wskazań do hospitalizacji. Te efekty mogą być tłumaczone niegenomowym mechanizmem działania wGK. Wanner i wsp. [2] wykazali przeciwieśny wpływ flutikazonu na szybkie i znaczne zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach błony śluzowej oskrzeli, co mogło przyczynić się do szybkiej poprawy drożności oskrzeli. Efekty tego działania zależały od dawki i były bardziej widoczne przy zastosowaniu flutikazonu w dawkach powyżej 880 μg . Duże stężenie miejscowe GK wpływa również — przez receptory związane z białkiem G (GPCR, *G Protein Coupled Receptors*) — na wzrost aktywności cykazy adenylowej, a w związku z tym na indukcję drogi sygnałowej cAMP i między innymi relaksację mięśni gładkich oskrzeli [5, 9].

Zaostrzenia astmy wymagają szybkiego i agresywnego leczenia, a lekami z wyboru są: tlen, salbutamol podawany wziewnie i GK podawane systemowo. Udokumentowanie niegenomowego, szybkiego działania wziewnych GK może stanowić argument za ich podawaniem w zaostrzeniu astmy. Duże dawki wGK zmniejszają przepływ krwi, ograniczają przepuszczalność naczyń, zmniejszając przesięk i obrzęk błony śluzowej oskrzeli, a w konsekwencji poprawiają drożność oskrzeli. Skuteczność leków podawanych drogą wziewną zależy jednak od wielu czynników. Z przyczyn obiektywnych (znaczne upośledzenie drożności oskrzeli) lek może nie dotrzeć do miejsca najintensywniej toczącego się procesu chorobowego, dlatego nie można polegać wyłącznie na wGK. Rodrigo i wsp. wykazali, że w szczególnych sytuacjach alternatywą dla systemowej GK-terapii może być zastosowanie bardzo wysokich dawek wGK [8]. Taki przypadek został opisany przez Górskiego [10]. Chora z objawami ciężkiego zaostrzenia astmy, nie mogąc liczyć na interwencję służb medycznych, zastosowała w ciągu kilkunastu minut, oprócz for-

moterolu, cyklezonid w bardzo wysokiej dawce (1760 μg). Dzięki temu uzyskała poprawę po około 30 minutach, a całkowite ustąpienie duszności nastąpiło po 2 godzinach.

Działanie niegenomowe GK, poprawiające drożność oskrzeli oraz wpływające na zwiększenie aktywności cAMP, może również tłumaczyć większą skuteczność efektu bronchodylatoryjnego długo działających β 2-mimetyków, gdy obie grupy leków są podawane równocześnie [9].

Należy również podkreślić, że stosowanie wGK jako uzupełnienia leczenia zaostrzenia astmy salbutamolem i systemowymi GK [11] lub samym salbutamolem [12] nie zawsze przyczynia się do wymienionych powyżej korzyści. Wyniki tych badań potwierdzają więc, że szybko ujawniające się efekty kliniczne niegenomowego działania wGK występują w określonych sytuacjach i mogą zależeć nie tylko od dawki, ale być może od rodzaju preparatu lub innych jeszcze niewyjaśnionych czynników.

Intensyfikacja leczenia przeciwzapalnego

Udokumentowanie, że wGK działają znacząco szybciej, niż wykazywały to wcześniejsze badania, znalazło również inne ważne implikacje praktyczne — doraźne podanie wysokich dawek może zapobiec wzrostowi nasilenia zapalenia pojawiającemu się przy pierwszych objawach pogorszenia kontroli astmy. Warunkiem jest zastosowanie odpowiednio wysokiej dawki wGK. Wykazano, że czterokrotne zwiększenie dawki wGK może wywierać taki efekt [13]. Raport Światowej Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA) [14] przyznał tej informacji jakość danych A, równocześnie uznając za nieskuteczne dotychczasowe zalecenie, mówiące o podwojeniu dawki wGK. Zwiększoną dawkę powinno się stosować przez 7–14 dni, ale potrzeba dalszych badań, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, w celu wystandaryzowania tego postępowania.

O szybkim działaniu wGK świadczą również wyniki badania Frezzy i wsp. [15], przeprowadzonego u dotychczas nieleczonych chorych na astmę z nasileniem objawów choroby w godzinach nocnych. Już jednorazowe podanie wysokiej dawki flutikazonu (1000 μg) lub beklometazonu (1000 μg) o godzinie 16.00 znormalizowało czynność płuc tych chorych. Obserwacje te sugerują potrzebę zastosowania u chorych z objawami astmy nocnej wyższych dawek w godzinach popołudniowych, co wynika z konieczności dostosowania intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego do pory występowania objawów astmy, ale również możliwości wy-

korzystania działań niegenomowych (zmniejszenia obrzęku ścian oskrzeli, zastoju w naczyniach i wysięku).

Zapobieganie nawrotom zaostrzenia astmy

Zastosowanie wysokich czy bardzo wysokich dawek wGK wiąże się również z zapobieganiem nawrotom zaostrzenia astmy. 17% chorych leczonych z powodu zaostrzenia astmy na oddziale doraźnym ma nawrót dolegliwości w ciągu dwóch tygodni po wypisie do domu. Na tak wysoki odsetek składa się przynajmniej kilka przyczyn, ale na pewno konieczne jest zalecenie agresywnego leczenia jeszcze kilka dni po wypisie. Kontynuacja systemowej GK-terapii jest skuteczna, lecz może wiązać się z wystąpieniem objawów niepożądanych. Ponadto stosowane dawki doustnych GK mogą być niewystarczające do ujawnienia się niegenomowych działań, które na tym etapie choroby mogą zapewnić dodatkowe korzyści (np. nasilenie przekątnictwa noradrenergicznego, modulacja aktywności kanałów elektrolitowych). Wysokie stężenia miejscowe GK daje szansę na stymulację obu mechanizmów oraz ich synergistyczne i addycyjne działanie w zakresie wpływu na proces zapalny i poprawę drożności oskrzeli. Wykazano, że stosowanie budesonidu w dawce 2400 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ zmniejsza ryzyko nawrotu zaostrzenia, podobnie jak prednizolon w dawce 40 mg/dobę stosowany przez 7–10 dni [16]. W metaanalizie 7 badań klinicznych, obejmującej łącznie 1204 chorych, udokumentowano podobną skuteczność innych wGK zastosowanych w dawkach powyżej 2 mg w przeliczeniu na beklometazon [17]. Analiza wskaźników zapalenia w czasie zaostrzenia pośrednio potwierdza te wyniki badań. W ocenie stopnia nasilenia zapalenia i jego zależności od dawki wGK wykazano, że tylko wysokie dawki wziewnych GK skutecznie zmniejszają liczbę eozynofili w płwocinie [18]. Należy również uwzględnić wyniki badań dotyczące intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego, które jednoznacznie wykazują, że zastosowanie podwojonej dawki wGK nie jest wystarczające, aby zapobiec zaostrzeniu astmy. A zatem, u chorych wypisywanych do domu po opanowaniu zaostrzenia astmy, warto uwzględnić w zaleceniach wysokie dawki wGK przez około 7–14 dni.

Wpływ glikokortykosteroidów na metabolizm kwasu arachidonowego

Przedmiotem kontrowersji jest wpływ GK na metabolizm kwasu arachidonowego (ryc. 1). Przez wiele lat uważano, że GK, zwiększając aktywność

lipokortyny 1, która jest inhibitorem fosfolipazy A2 (enzymu niezbędnego do uwolnienia kwasu arachidonowego z fosfolipidów), hamują syntezę prostanoidów i leukotrienów (LT). Hamowanie ekspresji cyklooksygenazy-2 (COX-2), dzięki której powstają prostanoidy, nie budzi wątpliwości. Nie jest natomiast do końca wyjaśniony wpływ GK na szlak 5-lipooksygenazy. Wyniki badań Croxtalla i wsp. [19] sugerują, że do tych oddziaływań przyczynia się niegenomowy mechanizm działania GK. Jest więc możliwe, że wpływ na szlak lipooksygenacji zależy od rodzaju GK, jego dawki i czasu podawania. Być może konieczne jest współdziałanie obu szlaków przekazywania sygnału informacyjnego. Dworski i wsp. [20] nie wykazali zmniejszenia stężenia eikozanoidów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w czasie prowokacji alergenowej po siedmiu dniach podawania GK systemowo. W tym samym badaniu udowodnili jednak *ex vivo* istotnie hamujący wpływ miejscowej ekspozycji GK na syntezę leukotrienów w makrofagach wyizolowanych z tych popłuczyn, a zatem wpływ ten może być uruchomiony przy wyższym stężeniu miejscowym leku. Sano i wsp. [21] wykazali, że aktywowane eozynofile pod wpływem 48-godzinnej ekspozycji na flutikazon w stężeniu powyżej 10^{-6} M zmniejszały znamienne produkcję leukotrienu C4 (LTC4), natomiast ekspresja lipokortyny-1 w błonie komórkowej istotnie wzrastała przy stężeniu przekraczającym 10^{-10} M.

Oddziaływanie GK na aktywność lipokortyny-1 jako jeden z elementów ich działania przeciwzapalnego potwierdzają badania na modelach myszy transgenicznym. Myszy pozbawione możliwości syntezy lipokortyny-1 wykazują nie tylko nasilenie procesów zapalnych, ale również częściową oporność na GK [22].

Z kolei możliwości pośredniego wpływu GK na szlak lipooksygenacji, za pomocą obu mechanizmów, są bardzo różnorodne, między innymi przez wpływ na komórki produkujące leukotrieny: eozynofile, mastocyty, makrofagi (produkcja leukotrienów jako mediatorów wytwarzanych *de novo* zależy od ilości i aktywności tych komórek), a także przez wpływ na inne mediatory, takie jak czynnik martwicy nowotworów (TNF α) aktywujący 5-lipooksygenazę i fosfolipazę A2 [23]. Glikokortykosteroidy zwiększają transkrypcję genów dla białka Clara CC10, które podobnie jak lipokortyna-1 hamuje aktywność fosfolipazy A₂.

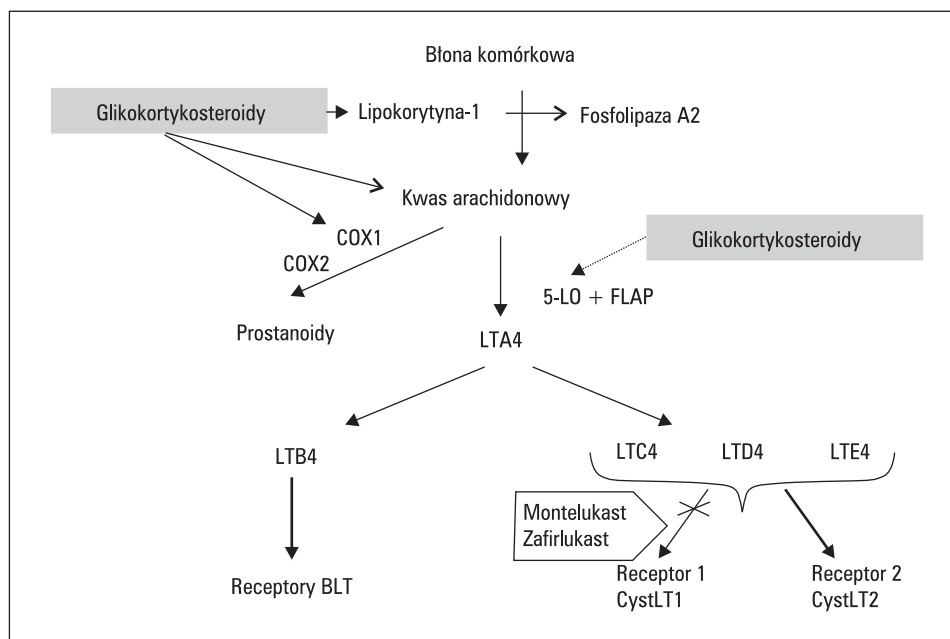
Glikokortykosteroidy być może mają również wpływ na przyspieszoną degradację leukotrienów. Zaitu i wsp. [23] zaobserwowali, że deksametazon, zwiększając aktywność γ -glutamylotranspeptydazy, przyspiesza inaktywację LTC4 przez nasilenie jego przemiany do LTE4.

Aktualnie udowodniono, że GK, działając w mechanizmie niegenomowym, przesuwają metabolizm kwasu arachidonowego w kierunku syntezy endokannabinoidów kosztem pozostałych przemian — cyklooksygenacji i lipooksygenacji. Obserwowano nasilenie syntezy endokannabinoidów o działaniu przeciwzapalnym — anandamidu i 2-arachidonyloglicerolu [24] (ryc. 2).

Odpowiedź na pytania, czy i w jakich okolicznościach GK wpływają na produkty lipooksygenacji kwasu arachidonowego, jest bardzo istotna, gdyż leukotrieny są ważnymi elementami procesu zapalnego, skurczu mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, a nawet procesu włóknienia. Glikokortykosteroidy mają możliwość oddziaływania na wiele elementów kaskady kwasu arachidonowego (ryc. 1, 2). Antagoniści receptora leukotrienowego blokują wpływ leukotrienów na aktywację receptora cysteinylowego typu 1 (CystLT1). W działaniach biologicznych tych mediatorów pośredniczy jednak nie tylko ten receptor, ale również receptor typu 2 dla leukotrienów cysteinylowych (CystLT2), zlokalizowany między innymi w komórkach nabłonka i w gruczołach śluzowych dróg oddechowych oraz mięśniach gładkich naczyń wieńcowych i oskrzelowych, a także w obrębie OUN. Zablockowanie receptora cysteinylowego typu 1 wzmacnia oddziaływanie leukotrienów na receptor typu 2. Antagoniści receptora cysteinylowego typu 1 nie mają również wpływu na szlak sygnałowy LTB4, który również ma znaczenie w patogenezie astmy. Możliwość wzmocnienia działania LTB4, ważnego czynnika chemotaktycznego dla eozynofili, jest jedną z hipotez próbującą wytłumaczyć rozwój zespołu Churga i Straussa w czasie podawania leków blokujących receptor cysteinylowy typu 1 (ryc. 1) [25].

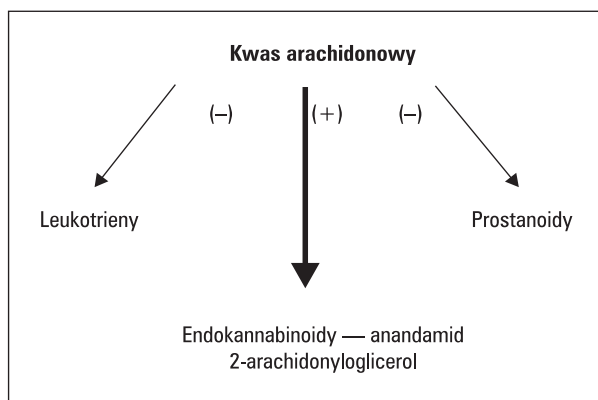
Wpływ wziewnych glikokortykosteroidów na przebudowę dróg oddechowych

Obok zapalenia niezwykle ważnym elementem przebiegu astmy jest przebudowa (*remodeling*) dróg oddechowych, która prowadzi do utrwalenia obturacji, warunkuje ciężkość i progresję choroby, może odpowiadać za nadreaktywność oskrzeli. Przebudowa ściany oskrzela obejmuje zmiany w zakresie nabłonka oddechowego, wzrost liczby komórek kubkowych, metaplastię gruczołów śluzowych, włóknienie podnabłonkowe, rozrost miofibroblastów, rozrost i przerost komórek mięśni gładkich oraz wzrost liczby i objętości naczyń krążenia oskrzelowego. Jak udowodniono w badaniach *in vivo* u chorych na astmę, dzięki GK-terapii wziewnej zmiany związa-



Rycina 1. Kaskada kwasu arachidonowego — niegenomowy i genomowy wpływ glikokortykosteroidów oraz leków przeciwleukotrienowych

Figure 1. Arachidonic acid cascade — nongenomic and genomic effects of glucocorticoids or antileukotriene drugs



Rycina 2. Niegenomowy wpływ glikokortykosteroidów na przesunięcie metabolizmu kwasu arachidonowego w kierunku syntezy endokannabinoidów

Figure 2. Nongenomic effect of glucocorticoids shifts arachidonic acid metabolism toward endocannabinoid synthesis

ne z nabłonkiem mogą się cofnąć, a postęp innych zmian strukturalnych może ulec zwolnieniu, co może być związane z wzajemnym oddziaływaniem niegenomowego i genomowego przekazu sygnału.

Jednym z ważniejszych elementów remodelingu jest wzrostaskularyzacji podnabłonkowej. Proces angiogenezy decyduje między innymi o proliferacji komórek mięśni gładkich, obrzęku błony śluzowej i nadreaktywności oskrzeli. Dlatego uważa się, że jej stopień nasilenia może być wskaźnikiem rozwinięcia zmian strukturalnych.

Do poszerzenia i zwiększenia liczby naczyń dochodzi w każdym stopniu ciężkości astmy, nawet w jej lekkiej postaci [26]. Konsekwencją tych zmian jest istotny wzrost przepływu krwi w naczyniach dróg oddechowych. Mendes i wsp. [3] wykazali, że jest on większy o 29% w odniesieniu do osób zdrowych. Przekrwienie w połączeniu ze zwiększoną przepuszczalnością nasila obrzęk i prowadzi do zmniejszenia światła oskrzeli. Glikokortykosteroidy w mechanizmie niegenomowym mogą bezpośrednio wpływać na naczynia, zmniejszając przepływ krwi, modulując ich napięcie i uwrażliwiając na związki wazokonstrykcyjne [2]. W tym działaniu mogą wykazywać synergizm z β 2-mimetykami. W badaniach *in vivo* u chorych na astmę wykazano, że wGK skojarzony z salmeterolem skuteczniej zmniejsza liczbę naczyń/1 mm² [27]. Nietranskrypcyjny przekaz sygnału może istotnie wzmocnić odpowiedź genomową wyrażającą się zahamowaniem ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), kluczowego mediatora angiogenezy. Pośrednio potwierdzają to badania wykazujące, że wGK zmniejszają liczbę i powierzchnię naczyń tylko w dawkach powyżej 1 mg [28, 29].

Wziewne GK oddziałują również na inne elementy remodelingu. Ułatwiają regenerację nabłonka oskrzelowego — likwidują jego charakterystyczne „złuszczenie” oraz zmniejszają liczbę komórek kubkowych na rzecz komórek rzęskowych. Niektórzy autorzy wykazali istotne zmniejszenie inten-

sywności włóknienia podnabłonkowego [28–30]. Doniesienia dotyczące wpływu wGK na drogi oddechowe, w których doszło do przebudowy, są jednak sprzeczne. Badania, które sugerują, że wpływ ten zależy od czasu podawania, a przede wszystkim od dawki wGK [26, 27, 29], mogą potwierdzać znaczenie pozagenomowego przekazu sygnału w tym procesie.

Podsumowanie

W miarę poznawania mechanizmów działania GK poszerza się zakres ich stosowania. Udokumentowanie ich szybkiego działania w mechanizmie niegenomowym sugeruje możliwość zastosowania tej grupy leków w sytuacjach, w których oczekujemy ich szybkiego efektu. Działanie niegenomowe ujawnia się przede wszystkim przy wysokim dawkowaniu. Skoro duże dawki systemowych GK zastosowane w urazach rdzenia skutecznie przywracają funkcje neurologiczne, duże dawki wGK w monoterapii lub jako uzupełnienie leczenia systemowego mogą także okazać się skuteczne w leczeniu zaostrzeń astmy i w zapobieganiu ich nawrotom oraz w oddziaływaniu na niektóre elementy zmian strukturalnych oskrzeli. Przy systemowym podawaniu megadawek GK korzyści mogą dotyczyć wybranych sytuacji klinicznych, ponieważ wysokie dawki to również wyższe prawdopodobieństwo działań niepożądanych. Wziewne podawanie GK może zapewnić wysokie stężenie miejscowe ligandu przy znacznie mniejszym wpływie systemowym. A zatem ujawnienie niegenomowego działania GK u chorych na astmę będzie nabierało znaczenia przede wszystkim w przypadku takiego sposobu podawania GK. Przedstawione wyniki badań zwracają uwagę, że w niektórych sytuacjach klinicznych obserwuje się narastanie korzyści klinicznych wraz ze zwiększaniem dawki wGK, podczas gdy krzywa dawka-odpowiedź ulega spłaszczeniu, kiedy analizujemy genomowe działania GK. Dla lekarza praktyka najważniejsze pozostaje jednak pytanie dotyczące najmniejszej efektywnej dawki potrzebnej do osiągnięcia zamierzonego efektu. Dwie spośród najważniejszych korzyści w GK-terapii — wygaszanie procesu zapalnego oraz zapobieganie (hamowanie) rozwoju zmian strukturalnych — są niemożliwe do oceny w codziennej praktyce lekarskiej. Dlatego dawki zarówno maksymalne, jak i minimalne nie są do dziś określone w sposób pewny i wymagają dalszych badań. Jest już jasne, że te badania winny uwzględnić niegenomowe działania GK.

Piśmiennictwo

1. Grzanka A., Jarzab J. Niegenomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 387–393.
2. Wanner A., Horwath G., Brieva J.L. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 235–238.
3. Mendes E.S., Pereira A., Danta I., Duncan R.C., Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 989–993.
4. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir. Res.* 2005; 10: 6–15.
5. Sun H.W., Miao C.Y., Liu I. i wsp. Rapid inhibitory effect of glucocorticoids on airway smooth muscle contractions in guinea pigs. *Steroids* 2006; 71: 154–159.
6. Rodrigo G.J. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. *Chest* 2006; 130: 1301–1311.
7. Singhi S., Banerjee S., Nanjundaswamy H.M. Inhaled budesonide in acute asthma. *J. Paediatr. Child Health* 1999; 35: 483–487.
8. Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1231–1236.
9. Horvath G., Vasas S., Wanner A. Inhaled corticosteroids reduce asthma-associated airway hyperperfusion through genomic and nongenomic mechanisms. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 157–162.
10. Górski P. Przypadek z Kliniki Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi. *Alergia* 2008; 1: 23–27.
11. Guttman A., Afilalo M., Colacone A., Kreisman H., Dankoff J. The effects of combined intravenous and inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for the emergency treatment of acute asthma. The Asthma ED Study Group. *Acad. Emerg. Med.* 1997; 4: 100–106.
12. Afilalo M., Guttman A., Colacone A. i wsp. Efficacy of inhaled steroids (beclomethasone dipropionate) for treatment of mild to moderately severe asthma in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 33: 304–309.
13. Reddel H.K., Barnes D.J. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 182–199.
14. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute: Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (www.ginasthma.com).
15. Frezza G., Terra-Filho J., Martinez J. i wsp. Rapid effect of inhaled steroids on nocturnal worsening of asthma. *Thorax* 2003; 58: 632–633.
16. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr, Brenner B.E., Rowe B.H. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Chest* 2002; 121: 1798–1805.
17. FitzGerald J.M., Shragge D., Haddon J. i wsp. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 61–67.
18. Di Franco A., Bacci E., Bartoli M.L. i wsp. Inhaled fluticasone propionate is effective as well as oral prednisone in reducing sputum eosinophilia during exacerbations of asthma which do not require hospitalization. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 353–360.
19. Croxtall J.D., Choudhury Q., Flower R.J. 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: 289–298.
20. Dworski R., Fitzgerald G.A., Oates J.A. i wsp. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 953–959.
21. Sano A., Munoz N.M., Sano H. i wsp. Inhibition of cPLA2 translocation and leukotriene C4 secretion by fluticasone propionate in exogenously activated human eosinophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1903–1909.
22. Roviezzo F., Getting S.J., Paul-Clark M.J. i wsp. The annexin-1 knockout mouse: what it tells us about the inflammatory response. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 53: 541–553.

23. Zaitsu M., Hamasaki Y., Tsuji K. i wsp. Dexamethasone accelerates catabolism of leukotriene C4 in bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 35–42.
24. Malcher-Lopes R., Franco A., Tasker J.G. Glucocorticoids shift arachidonic acid metabolism toward endocannabinoid synthesis: a non-genomic anti-inflammatory switch. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 83: 322–339.
25. McDanel D.M., Muller B.A. The linkage between Churg-Strauss syndrome and leukotriene receptor antagonists: fact or fiction? *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2005; 1: 125–140.
26. Li X., Wilson J.W. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 229–233.
27. Orsida B.E., Ward C., Li X. i wsp. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 117–121.
28. Chetta A., Zanini A., Foresi A. i wsp. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 751–757.
29. Orsida B.E., Li X., Hickey B., Thien F., Wilson J.W., Walters E.H. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 1999; 54: 289–295.
30. Trigg C.J., Manolitsas N.D., Wang J. i wsp. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 17–22.