

Robert M. Mróz¹, Tomasz Skopiński¹, Adam Hołownia², Elżbieta Chyczewska¹, Jan J. Braszko²¹Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Chyczewska

²Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J.J. Braszko

Leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc — bronchodylatacja i przeciwzapalna farmakoterapia celowana

Treatment of chronic obstructive pulmonary disease
— traditional bronchodilatation and targeted anti-inflammatory therapy

Abstract

Currently available pharmacological treatment of COPD relies mostly on prophylaxis (smoking cessation) and symptomatic treatment, i.e. inhaled anticholinergic agents, β_2 -agonists and phosphodiesterase inhibitors, aiming in their bronchodilatation capacity. Inhaled corticosteroid therapy is mainly prescribed in far advanced stages of the disease and its role in disease modification is still controversial. The authors analyze currently available treatment modalities with regards to their potential anti-inflammatory and pleiotropic mode of action, which may lead to disease course modification.

Key words: COPD, anticholinergic agents, corticosteroids**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 1: 32–38**

Streszczenie

Stosowane obecnie farmakologiczne leczenie POChP opiera się na profilaktyce — terapii antynikotynowej oraz leczeniu objawowym, czyli stosowaniu wziewnych leków antycholinergicznych, β_2 -agonistów, inhibitorów fosfodiesterazy, głównie pod kątem ich skuteczności bronchodylatacyjnej. W zaawansowanym stadium stabilnej choroby zaleca się leczenie wziewnymi steroidami kory nadnerczy, chociaż ich wpływ na przebieg choroby w dalszym ciągu wzbudza kontrowersje. Autorzy niniejszej pracy zanalizowali wybrane grupy leków stosowanych w POChP pod kątem ich potencjalnego mechanizmu działania przeciwzapalnego i plejotropowego, który może mieć wpływ na modyfikację przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: POChP, leki antycholinergiczne, steroidy kory nadnerczy**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 1: 32–38**

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest częstym schorzeniem układu oddechowego, charakteryzującym się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią za-

palną płuc na szkodliwe pyły i gazy [1, 2]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest stale rosnącym problemem zdrowotnym, który według szacunków stanie się trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie w 2020 roku [3, 4]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na POChP jest palenie tytoniu. Do innych czynników zalicza się między innymi: zanieczyszczenie powietrza,

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Robert M. Mróz, Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Akademii Medycznej w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok, tel.: 85 740 95 30, faks: 85 732 41 49, e-mail: robmroz@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.04.2010 r.

Copyright © 2011 Via Medica

ISSN 0867–7077

wrodzony niedobór α_1 -antytrypsyny, ubogą dietę oraz nawracające infekcje układu oddechowego w dzieciństwie [1–4]. Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest głównie wynikiem hiperplazji gruczołów śluzowych, przerostu i nadmiernego napięcia mięśni gładkich oskrzeli i nieodwracalnej utraty struktury przez pęcherzyki płucne — rozedmy płuc [5]. Zapalenie w POChP charakteryzuje się nasilonym naciekiem makrofagów, neutrofilów i limfocytów cytotoksycznych T (CD8+) do płuc [5]. W POChP obserwuje się wzrost ekspresji białek — mediatorów kaskady zapalenia, takich jak: cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu, enzymy, receptory i cząsteczki adhezyjne [6]. Obserwowany wzrost transkrypcji genów zapalenia jest regulowany przez prozapalne czynniki transkrypcyjne, takie jak: jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (NF- κ B, *nuclear factor- κ B*) i białko aktywujące-1 (AP-1, *activator protein-1*) [7]. Zaostrzenia POChP, wywoływane przez bakterie lub wirusy, są cechą charakterystyczną choroby, a ich częstość i stopień ciężkości są istotnym wykładnikiem oceny jej przebiegu. Dlatego nadrzędnym celem leczenia obok łagodzenia objawów jest redukcja liczby i stopnia ciężkości zaostrzeń choroby [1–5]. Postępowanie lecznicze jest uzależnione od zaawansowania objawów oraz stopnia ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Stosowanie leków rozszerzających oskrzela (antycholenergików, β_2 -mimetyków i metyloksantyn) jest podstawą objawowego leczenia POChP [1–5]. Wziewne kortykosteroidy (wGSK) nie zatrzymują postępu choroby ze względu na swoją niską skuteczność w hamowaniu zapalenia występującego w przebiegu POChP [7].

Nowe spojrzenie na leki antycholinergiczne

Receptory muskarynowe w drogach oddechowych

Unerwienie przywspółczulne stanowi dominującą drogę przekazywania sygnału skurczowego oskrzeli, a napięcie cholinergiczne jest główną, odwracalną składową POChP [8, 9]. Co więcej, w przebiegu POChP napięcie cholinergiczne jest podwyższone w stosunku do obserwowanego u osób zdrowych. Wzrost napięcia cholinergicznego, odgrywającego istotną rolę w regulacji wydzielania gruczołów śluzowych, prowadzi do nadmiernego wydzielania w przebiegu przewlekłego zapalenia oskrzeli. Oba efekty: bronchokonstrykcyjny i wydzielniczy są osiągnięte poprzez aktywację receptorów muskarynowych zlokalizowanych w mięśniach gładkich i gruczołach śluzowych dróg oddechowych [8, 9].

Dotychczas poznano 5 rodzajów receptorów muskarynowych — M_1 , M_2 , M_3 , M_4 i M_5 , kodowanych przez odrębne geny. Wszystkie należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs, *G-protein-coupled receptors*), zwanych również receptorami serpentynowymi, ze względu na charakterystyczne pofałdowanie i ułożenie łańcucha polipeptydowego w błonie komórkowej [10–12]. Receptory M_1 , M_2 i M_3 warunkują efekt fizjologiczny w płucach, wywołany przez acetylocholiny (ACh). Pobudzenie nerwu błędnego powoduje uwolnienie acetylocholiny. Wiązanie ACh przez receptor muskarynowy M_3 wywołuje skurcz mięśni gładkich dróg oddechowych. Receptory M_2 zlokalizowane presynaptycznie na włóknach pozazwojowych działają jak autoreceptory, hamując uwalnianie ACh i zmniejszając tym samym skurcz mięśni gładkich. Receptory M_2 występujące w mięśniach gładkich ułatwiają skurcz warunkowany pobudzeniem receptorów M_3 przez przeciwdziałanie szlakom komórkowym zależnym od cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Aktywacja receptorów M_1 i M_3 powoduje wzrost stężenia wapnia w cytozolu oraz aktywuje szlak kinaz białkowych aktywowanych białkami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) przez kinazę białkową C (PKC, *protein kinase C*), podczas gdy aktywacja receptorów M_2 hamuje aktywność cykazy adenylowej, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia stężenia cAMP [10]. Dodatkowo receptory M_1 zlokalizowane w zwojach nerwowych przywspółczulnych ułatwiają cholinergiczne przekazywanie nerwowe zależne od receptorów nikotynowych. Interesującym wydaje się fakt, że proporcja receptorów M_2 i M_3 w płucach ludzi i zwierząt wynosi około 4:1 z niewielką zmiennością gatunkową. Liczne badania *in vitro* wykazały, że receptory M_3 odgrywają kluczową rolę w mechanizmie skurczu mięśni dróg oddechowych, przy stosunkowo niewielkim zaangażowaniu receptorów M_2 . W badaniach z udziałem transgenicznych zwierząt pozbawionych receptorów M_2 i M_3 nie obserwowano zwężenia oskrzeli indukowanego muskaryną [11].

Potencjalne działanie przeciwzapalne blokerów receptora muskarynowego w przebiegu POChP

Ostatnio opublikowane badania wskazują na zaangażowanie receptorów muskarynowych w regulację zapalenia dróg oddechowych. Obecność acetylotransferazy cholinowej (ChAT, *choline acetyltransferase*) (enzymu odpowiedzialnego za syntezę acetylocholiny) stwierdzono nie tylko w komórkach nabłonka oskrzelowego, ale również

w limfocytach B i T, makrofagach, komórkach tucznych, neutrofilach i eozynofilach. Co więcej, w komórkach tych wykazano obecność acetylocholiny i ekspresję funkcjonalnych receptorów muskarynowych [11]. Profita i wsp. potwierdzili obecność receptorów M₁, M₂ i M₃ na makrofagach i neutrofilach izolowanych z płwociny zarówno zdrowych ochotników, jak i chorych na POChP [10]. Ponadto badacze zaobserwowali wyższy poziom ekspresji receptorów M₃ na makrofagach izolowanych od chorych na POChP, przy równoczesnym obniżeniu ekspresji M₂ w tych samych komórkach w stosunku do osób zdrowych. Stymulacja acetylocholimą komórek płwociny chorych na POChP powodowała uwalnianie leukotrienu B₄ (LTB₄) i aktywację kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (kinaza MAP p42/p44). Uwalnianie LTB₄ i fosforylacja ERK1/2 były całkowicie hamowane przez zastosowanie selektywnego inhibitora ERK (PD98059) i, co niezwykle ważne, bromku ipratropium — nie-selektywnego, krótkodziałającego antagonisty receptorów muskarynowych [10]. Ten mechanizm może wyjaśniać zmniejszony naciek i obniżoną aktywację neutrofilii, stwierdzane u chorych leczonych bromkiem ipratropium. Gosens i wsp. w badaniach na liniach komórkowych mięśni gładkich dróg oddechowych, wykazujących selektywną ekspresję receptorów M₃, udowodnili synergistyczny wpływ stymulacji karbacholem i dymem tytoniowym na wydzielanie IL-8 przez te komórki, co może mieć istotne znaczenie w remodelingu dróg oddechowych obserwowanym u chorych na POChP [12]. Inne badania wskazują, że bromek tiotropium, długodziałający antagonist receptorów muskarynowych, hamuje indukowane acetylocholimą uwalnianie czynników chemotaktycznych przez makrofagi chorych i linie komórkowe pochodzenia szpikowego i nabłonkowego [13, 14]. Aktywność chemotaktyczna komórek była w głównej mierze warunkowana przez LTB₄. W tym samym badaniu wykazano, że uwalnianie interleukiny-8 (IL-8) i białka chemotaktycznego dla monocytów-1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) nie było indukowane przez ACh. Hamowanie uwalniania czynników chemotaktycznych, takich jak LTB₄ stymulowanego acetylocholimą, może wskazywać na przeciwzapalne działanie tiotropium, prowadzące do obniżenia ilości zaostreżeń POChP obserwowanego w badaniach klinicznych [14]. Badania opublikowane przez Pahl i wsp. [15] wykazują, że wydzielanie TNF- α przez ludzkie makrofagi stymulowane lipopolisacharydem jest hamowane przy zastosowaniu rolipramu, budezonidu i R,R-glikopiryrolatu — nieselektywnego antagonisty receptora muskarynowego. Zastosowanie dowolnej kom-

binacji dwóch z wymienionych substancji powodowało znamiennej statystycznie wzrost efektu przeciwzapalnego, co potwierdza synergistyczny efekt działania antycholinergików, inhibitorów PDE4 i steroidów w hamowaniu mediatorów zapalenia [15]. Niedawno opublikowane dane wskazują również na fakt hamowania przez tiotropium replikacji wirusa RSV w komórkach Hep-2, częściowo przez hamowanie aktywności RhoA i ekspresji międzykomórkowej molekule adhezyjnej-1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) [16]. W badaniu tym bromek tiotropium osłabiał tworzenie syncytium w wyniku infekcji wirusa RSV (*respiratory syncytial virus*) i znacząco obniżał produkcję prozapalnych cytokin, takich jak IL-6 i IL-8, prawdopodobnie przez hamowanie aktywności RhoA. Dodatkowe badania są niezbędne w celu zbadania roli powyższych zjawisk w przebiegu zapalenia w POChP. Ze względu na ugruntowaną skuteczność bronchodylatacyjną i dobrą tolerancję leków antycholinergicznych (ostrożność zaleca się m.in. w jaskrze i przeroście gruczołu krokowego) oraz właściwości wynikające z wysokiej M₃ selektywności nowych, długodziałających preparatów szerokie zastosowanie kliniczne powyższych w leczeniu POChP wydaje się uzasadnione, a ich ewentualne działanie przeciwzapalne może być dodatkowym atutem.

Potencjalny mechanizm przywracania podatności na steroidy kory nadnerczy w przebiegu POChP

Na podstawie wielu badań ugruntował się pogląd o ograniczonej skuteczności steroidów kory nadnerczy w przebiegu stabilnej POChP. Badania potwierdzające potencjalną możliwość przywracania podatności na steroidy rzuciły nowe światło na terapię POChP. Zwróciły również uwagę na możliwość terapii celowanej na podstawie sygnalizacji subkomórkowej. Nukleosom, podstawowa jednostka chromatyny, jest zbudowana z DNA nawiniętego na oktamer białek histonowych (H2H, H2B, H3 i H4). Posttranslacyjna modyfikacja histonów, prowadząca do „rozluźnienia” struktury chromatyny, umożliwia ekspresję genów kodujących białka zapalenia. Acetylacja, fosforylacja, metylacja, ubikwitynylacja oraz ADP-rybozylacja należą do najlepiej poznanych mechanizmów remodelingu struktury chromatyny [17]. Acetylotransferaza histonowa (HAT, *histone acetyltransferase*) i deacetylaza histonowa (HDAC, *histone deacetylase*) kontrolują proces acetylacji i deacetylacji białek histonowych. Ekspresja białek zapalenia jest warunkowana równowagą obu enzymów. Proces transkrypcji genów możliwy jest jedynie w stanie rozluźnie-

nia chromatyny, kiedy to prozapalne czynniki transkrypcyjne, takie jak: jądrowy czynnik transkrypcyjny κB czy białko aktywujące-1 przyłączają się do konkretnego regionu DNA, umożliwiając tworzenie mRNA przez polimerazę II. NF- κB posiada zdolność wiązania innych koaktywatorów: CBP (*CREB binding protein*), p300 oraz czynników związanych z p300/CBP (PCAF, *p300/CBP-associated factor*), mających aktywność HAT. Dodatkowo, szereg aminotransferaz histonowych posiada zdolność acetylacji białek niehistonowych, takich jak: p53, GATA-1, MyoD oraz ACTR. Wyróżnia się 4 klasy HDAC. Powszechnie występująca klasa I jest głównie zlokalizowana w obrębie jądra komórkowego, mniej powszechna klasa II obejmuje enzymy przemieszczające się między cytoplazmą i jądrem komórkowym. Istnieją dowody potwierdzające zaangażowanie HDAC w procesy regulacji ekspresji specyficznych genów, z których szczególnie rolę w POChP przypisuje się HDAC 2 [18]. Ostatnie badania wykazały zwiększoną aktywność HAT oraz małą, ale istotną redukcję ekspresji i aktywności HDAC2 w makrofagach pęcherzykowych izolowanych od pacjentów chorujących na astmę [19]. W przeciwieństwie do astmy, w POChP nie obserwuje się zmian w aktywności HAT, tylko zmniejszoną ekspresję i aktywność HDAC2 w komórkach mięszu płuc i makrofagach pęcherzykowych, przy czym hamowanie HDAC i zmniejszenie ekspresji HDAC2 jest związane z ciężkością choroby i intensywnością odpowiedzi zapalnej [18]. Dowodem potwierdzającym kluczową rolę deacetylazy histonowej w regulacji ekspresji genów zapalenia jest fakt zwiększenia transkrypcji genów zapalenia (np. IL-8) zależnej od NF- κB , przy zastosowaniu inhibitora HDAC trichostatyny A (TSA), obserwowanego w różnych komórkach i wywołanego różnymi czynnikami [20]. Przeciwwapalne działanie teofiliny u chorych na astmę i POChP może być wynikiem zwiększonej aktywności HDAC2, niezależnie od działania bronchodylatacyjnego. Aktywacja HDAC2 przez teofilinę wydaje się nasiloną w warunkach stresu oksydacyjnego i może wzmacniać przeciwwapalne działanie glikokortykosteroidów (GKS), co wykazano w badaniach *in vitro*. To może tłumaczyć, dlaczego zastosowanie małych dawek teofiliny jest skuteczniejsze niż zwiększanie dawki wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną chorobą oraz wyjaśniać fakt pogorszenia kontroli choroby po wycofaniu teofiliny u pacjentów z ciężką astmą [21]. W makrofagach płucnych chorych na POChP stwierdzono istotny wzrost aktywności kinazy p38 indukującej wytwarzanie i wydzielanie IL-8 w jednojądrowych ko-

mórkach krwi obwodowej. Zastosowanie inhibitora kinazy p38- α GW 856553 spowodowało zarówno obniżenie uwalniania IL-8 bezpośrednio, jak i przez wzmożenie przeciwwapalnego działania deksametazonu [18, 22]. Co więcej, stwierdzone w badaniach na zwierzętach hamowanie kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phospho-inositide-3 kinase*) — białka zaangażowanego między innymi w promowanie wydzielania cytokin prozapalnych — również miałyby prowadzić do przywracania wrażliwości na steroidy kory nadnerczy [23].

Powyższe hipotezy i badania mają w dalszym ciągu charakter wstępny i wymagają potwierdzenia w badaniach spełniających kryteria medycyny opartej na faktach, wzorem ostatnio opublikowanej pierwszej tego typu pracy na powyższy temat autorstwa Forda i wsp. [24].

Pleiotropowy mechanizm działania statyn — potencjalna rola w leczeniu POChP

Ostatnio ukazały się prace wskazujące na możliwość zastosowania statyn w leczeniu chorób dróg oddechowych, takich jak astma oskrzelowa i POChP [25, 26]. W retrospektywnej analizie przebiegu POChP wykazano pozytywny wpływ statyn na stopień ciężkości choroby (zmniejszenie liczby zaostrzeń, zmniejszenie liczby wskazań do intubacji), śmiertelność i poprawę czynności płuc [25, 27–30]. W dalszym ciągu nieznanym jest mechanizm leżący u podstaw powyższych obserwacji, niemniej jednak najbardziej prawdopodobne wydaje się ich działanie przeciwwapalne [31, 32].

Znane jest pleiotropowe, niezależne od efektu hipolipemizującego, działanie statyn, na które składa się działanie przeciwwapalne, przeciwzakrzepowe, antyoksydacyjne czy endoprotekcyjne [33, 34]. Ten ostatni efekt przejawia się między innymi zwiększoną syntezą tlenku azotu (NO), przy równoczesnym hamowaniu produkcji endoteliny-1 (ET-1). Statyny hamują proliferację komórek mięśniówki gładkiej ściany naczyń (VSMCs, *vascular smooth muscle cells*) oraz zmniejszają udział stresu oksydacyjnego — ważnego czynnika upośledzającego funkcję śródbłonna. Ponadto, przez zależną od cyklooksygegenazy-2 (COX-2, *cyclooxygenase-2*) syntezę śródbłonkowej prostacykliny (PGI2, *prostacyclin*), wywołują efekt wazodylatacyjny [35]. Statyny przez swoje działanie przeciwwapalne są w stanie modyfikować wiele chorób o etiologii zapalnej. Nieznany mechanizm łagodzenia przebiegu i obniżenia śmiertelności w POChP [27, 36] być może wiąże się nie tylko z efektem przeciwwapalnym, ale również z działaniem ochronnym śródbłonek. W warunkach fizjologicznych śródbłonek jest źródłem wielu antagonistycz-

nie działających związków. Należy do nich tlenek azotu (NO), który posiada działanie wazodylatacyjne, antyagregacyjne, hamuje proliferację VSMCs oraz wykazuje działanie przeciwzapalne. Przeciwnie do niego działająca endotelina-1 (ET-1) wywołuje wazokonstrykcję (skurcz naczyń) oraz jest silnym mitogenem VSMCs. Wysokie wartości cholesterolu, zwłaszcza frakcji LDL, uszkadzają śródbłonek, upośledzając rozkurcz naczyń [37]. Utlenowane cząstki cholesterolu frakcji LDL (ox-LDL, *oxidized low-density lipoprotein*) hamują syntezę NO oraz zwiększają produkcję ET-1 [38]. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli markerów stresu oksydacyjnego w patogenezie uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i regulacji napięcia ściany naczyń [37]. Białko C-reaktywne (hs-CRP, *high-sensitivity CRP*), syntetyzowane w odpowiedzi na prozapalną interleukinę-6 (IL-6) i będące jednym z kluczowych markerów procesu zapalnego toczącego się w ścianie tętnicy, poprzez zmniejszenie stężenia i biodostępności NO również przyczynia się do uszkodzenia funkcji śródbłonna naczyniowego [38]. Ocena stężeń hs-CRP pozwala więc na pośrednią ocenę funkcji śródbłonna. Przemiany zachodzące na skutek stresu oksydacyjnego równolegle w drogach oddechowych i naczyniach krwionośnych otwierają nowe pole do farmakoterapii przeciwzapalnej w POChP. Jakkolwiek wszystkie dotychczas opublikowane prace wskazują na pozytywny efekt oddziaływania statyn na przebieg POChP, warto za Jandą i wsp. [39] podkreślić, że brak prac negatywnych dotyczących tego zagadnienia może wynikać z ogólnego trendu do publikacji prac potwierdzających założoną teorię. Ponadto wśród cytowanych prac tylko jedna miała charakter badania randomizowanego i kontrolowanego [30], a pozostałe cechuje różny stopień ograniczeń metodologicznych wynikających przede wszystkim z nieinterwencyjnego charakteru prac. Dlatego też wyniki dotychczasowych badań nad potencjalną rolą statyn w leczeniu POChP należy traktować przede wszystkim jako źródło hipotez wymagających potwierdzenia w interwencyjnych badaniach klinicznych.

Nowe inhibitory fosfodiesterazy

Zastosowanie teofiliny w leczeniu POChP przeżywa istny renesans głównie za sprawą cytowanych wyżej prac grupy Barnes, wskazujących na wpływ teofiliny na podatność na steroidy kory nadnerczy [18, 21]. Rola teofiliny i HDAC2 w remodelingu chromatyny i jej współdziałanie w sygnalizacji przeciwzapalnej w trakcie leczenia POChP są również tematami badań grupy autorów niniejszej pra-

cy. Istotnym mechanizmem przywracania podatności na steroidy obok HDAC może być zarówno wpływ teofiliny na ekspresję białka wiążącego cAMP (CREB, *cAMP responsive element binding*), jak i modulacja ekspresji immunofilin — w materiale autorzy niniejszej pracy zaobserwowali między innymi wzrost ekspresji FKBP51 w odpowiedzi na zastosowanie teofiliny u chorych leczonych z powodu POChP [40, 41]. Wzrost cAMP [np. poprzez inhibicję fosfodiesterazy (PDE, *phosphodiesterase*)] hamuje rekrutację i aktywację szeregu kluczowych komórek zapalnych — mastocyty, eozynofile, limfocyty T, makrofagi, neutrofile, komórki strukturalne i proliferacyjne, czyli komórki mięśni gładkich i nabłonkowe dróg oddechowych. Komórki mięśni gładkich dróg oddechowych wydzielają szereg cytokin i chemokin, wpływają na ekspresję cząstek adhezyjnych, a więc składowych odgrywających kluczową rolę w powstawaniu tak zwanego podśluzówkowego stanu zapalnego dróg oddechowych. W rezultacie działania inhibitorów PDE-4 obserwuje się z jednej strony obniżenie ekspresji mediatorów prozapalnych (np. TNF- α), supresję działania leukocytów — fagocytoza, generowanie wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*), a z drugiej strony wzmożenie wydzielania mediatorów przeciwzapalnych [42]. Nowe światło i nowe możliwości mają wnosić tak zwane selektywne inhibitory fosfodiesterazy-4 (PDE-4, *phosphodiesterase type 4 inhibitor*). Ostatnie publikacje w tym zakresie wykazują istotnie statystyczny wpływ takich leków jak cilomilast i roflumilast na poprawę FEV₁ [43–46]. Dotychczasowe badania nie pozwalają w sposób jednoznaczny potwierdzić istotnej klinicznie modyfikacji przebiegu choroby prowadzącej do obniżenia liczby i stopnia ciężkości zaostrzeń w przebiegu leczenia selektywnymi inhibitorami PDE-4. W dalszym ciągu istotnym czynnikiem ograniczającym szerokie stosowanie wspomnianej grupy leków w praktyce klinicznej są ich objawy uboczne: nudności, wymioty, utrata masy ciała — szczególnie niepożądane w tej grupie chorych i wymagające dalszych prac nad modyfikacją chemiczną stosowanych związków [47]. Niemniej jednak wyniki cytowanych prac, ukazujących wpływ selektywnych inhibitorów PDE4 na ograniczenie remodelingu dróg oddechowych, wskazują na potrzebę dalszych badań.

Podsumowanie

Niniejsza praca w swoim pierwotnym założeniu nie była i nie jest materiałem szkoleniowym dla osób szukających gotowych schematów postę-

powania terapeutycznego. Autorzy świadomie stawiają więcej pytań niż odpowiedzi, podejmując próbę analizy wybranych grup leków stosowanych w POChP pod kątem ich potencjalnego mechanizmu działania przeciwzapalnego i plejotropowego na wstępnym etapie badań, a w konsekwencji nie dającym podstaw do daleko idących wniosków i uogólnień.

Wyniki aktualnie i w przyszłości prowadzonych prac prawdopodobnie rzucą nowe światło na zasadność prezentowanych powyżej teorii, przyczyniając się do tworzenia i kojarzenia leków nowej generacji pod kątem nie tylko synergistycznego działania rozszerzającego oskrzela, ograniczenia wydzielania gruczołów śluzowych i podobnych. Poznanie nowych ścieżek sygnalizacji przeciwzapalnej w POChP może prowadzić do doboru nowych leków pod kątem ich potencjalnego działania przeciwzapalnego i plejotropowego wpływu na modyfikację przebiegu choroby — kroku w kierunku leczenia przyczynowego POChP.

Piśmiennictwo

- Koziński J., Chazan R., Gorecka D. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 2–42.
- Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 1–28.
- Gorecka D., Zielinski J. Wczesne rozpoznawanie i profilaktyka POChP w Polsce; stan obecny i perspektywy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 112–115.
- Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2007; 176: 532–555.
- Barnes P.J. Advances in COPD. *Intern. Med. J. Thai.* 2006; 22: 68–73.
- Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharm. Rev.* 2004; 56: 515–548.
- Adcock I.M., Lane S.J. Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation. *J. Endocrinology* 2003; 178: 347–355.
- Perng D.W., Huang H.Y., Chen H.M., Lee Y.C., Perng R.P. Characteristic of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2004; 126: 375–381.
- Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lung and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 297–304.
- Profita M., Di Giorgi R., Sala. i wsp. Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy* 2005; 60: 1361–1369.
- Peretto I., Petrillo P., Imbimbo B.P. Medicinal chemistry and therapeutic potential of muscarinic M₃ antagonists. *Med. Res. Rev.* 2009; 29: 1–36.
- Gosens R., Riëks D., Meurs H. i wsp. Muscarinic M₃ receptor stimulation increases cigarette smoke-induced IL-8 secretion by human airway smooth muscle cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1–28.
- Koumis T., Samuel S. Tiotropium Bromide: a new long-acting bronchodilator for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Therapeutics* 2005; 2: 377–392.
- Buhling F., Lieder N., Kuhlmann U.C., Waldburg N., Welte T. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Resp. Med.* 2007; 101: 2386–2394.
- Pahl A., Bauhofer A., Petzold U. i wsp. Synergistic effect of the anti-cholinergic R,R-glycopyrrolate with anti-inflammatory drug. *Bioch. Pharm.* 2006; 72: 1690–1696.
- Iesato K., Tatsumi K., Saito K. i wsp. Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells. *Respiration* 2008; 76: 434–441.
- Allfrey V.G., Faulkner R., Mirsky A.E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1964; 51: 786–794.
- Ito K., Ito M., Elliott W.M. i wsp. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1967–1976.
- Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563.
- Bhavsar P.K., Ahmad T., Adcock I.M. The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 580–584.
- Adcock I.M., Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008; 134: 394–401.
- Bhavsar P.K., Khorasani N.J.M. Improvement in corticosteroid sensitivity in PBMCs from patients with COPD by p38 MAPK inhibition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6187.
- Marwick J.A., Caramori G., Stevenson C.S. i wsp. Inhibition of PI3K restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 542–548.
- Ford P.A., Durham A.L., Russell R.E., Gordon F., Adcock I.M., Barnes P.J. Treatment effects of low dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest* 2010; 137: 1338–1344.
- Alexeeff S.E., Litonjua A.A., Sparrow D., Vokonas P.S., Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 742–747.
- Hothersall E., McSharry C., Thomson N.C. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax* 2006; 61: 729–734.
- Soysath V., Brekke P.H., Smith P., Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 279–283.
- Keddissi J., Younis W.G., Chbeir E., Daher N., Dernaika T., Kinasevitz G. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* 2007; 132: 1764–1771.
- Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A., Rashid A.O., Sheikh M., Khan M.A. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
- Lee T.M., Lin M.S., Chang N.C. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 530–535.
- Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 89–118.
- Schonbeck U., Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004; 109: I118–I126.
- Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol. Ther.* 2003; 99: 95–112.
- Wagner A.H., Kohler T., Ruckschloss U., Just I., Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 61–69.
- Martinez-Gonzalez J., Escudero I., Badimon L. Simvastatin potentiates PGI₂ release induced by HDL in human VSMC: effect on COX-2 up-regulation and MAPK signalling pathways activated by HDL. *Atherosclerosis* 2004; 174: 305–313.
- Dobler C.C., Wong K.K., Marks G.B. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC. Pulm. Med.* 2009; 9: 32.
- Borghi C., Prandin M.G., Costa F.V., Bacchelli S., Esposti D.D., Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35: 549–555.
- Hernández-Perera O., Pérez-Sala D., Navarro-Antolín J. i wsp. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 2711–2719.
- Janda S., Park K., FitzGerald J.M., Etminan M., Swiston J. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136: 734–743.

40. Mroz R.M., Holownia A., Chyczewska E. i wsp. Cytoplasm-nuclear trafficking of CREB and CREB phosphorylation at Ser133 during therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58: 437–444.
41. Holownia A., Mroz R.M., Kolodziejczyk A., Chyczewska E., Braszko J.J. Increased FKBP51 in induced sputum cells of chronic obstructive pulmonary disease patients after therapy. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14: 108–111.
42. Moore A.R., Willoughby D.A. The role of cAMP regulation in controlling inflammation. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 101: 387–389.
43. Martina S.D., Ismail M.S., Vesta K.S. Cilomilast: orally active selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 1822–1828.
44. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D., Witte S., Bredenkrocker D., Bethke T.D. Roflumilast — an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 563–571.
45. Calverley P.M.A., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenkrocker D., Fabbri L.M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
46. Calverley P.M.A., Rabe K.F., Goehring U-M., Kristiansen S., Fabbri L.M., Martinez F.J., for the M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
47. Davis T.G., Peterson J.J., Kou J.P. i wsp. The identification of a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, 1-ethyl-5-({[4-methyl-1-piperazinyl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-amine (EPPA-1), with improved therapeutic index using pica feeding in rats as a measure of emetogenicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 922–931.