

Prof. dr hab. med. Mirosław Szmidt

Oddział Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu

Roflumilast i cilomilast - inhibitory fosfodiesterazy 4 w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Zapalenie jest odpowiedzią immunologiczną (o różnym obrazie) powodującą uszkodzenie tkanek. Dwie główne przewlekłe choroby zapalne dróg oddechowych o znaczeniu społecznym, astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), różnią się zasadniczo do siebie pod względem uczestniczących w zapaleniu komórek i mediatorów (przy pewnym podobieństwie objawów klinicznych).

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, którą klinicznie cechuje odwracalność zwężenia oskrzeli. W nacieku zapalnym w oskrzelach występują różne komórki, takie jak eozynofile, komórki tuczne, makrofagi, a także limfocyty CD4 odgrywające wiodącą rolę w rozwoju uczulenia. Obok tych komórek występują neutrofile, zwłaszcza w postaciach astmy ciężkiej, słabo odpowiadającej na glikokortykosteroidy [1].

POChP cechuje postępujące, słabo odwracalne zwężenie oskrzeli, a naciek zapalny składa się z limfocytów CD8, neutrofilów i makrofagów [2].

Dotychczas stosowane leczenie POChP ze względu na odmienną zapalenia jest tylko objawowe. Żaden z obecnie stosowanych leków nie jest w stanie zahamować nieubłaganie postępującego spadku FEV1.

Zarówno w astmie ciężkiej odpornej na glikokortykosteroidy, jak i w POChP istotną rolę odgrywają między innymi neutrofile. Neutrofile nie są tak podatne na działanie glikokortykosteroidów jak eozynofile czy limfocyty T. Zwiększony konstytucjonalnie stosunek formy receptora glikokortykosteroidowego β do α zabezpieczają neutrofile przed apoptozą wywołaną przez te leki. Zapalne środowisko (prozapalna IL8) zwiększa niewrażliwość neutrofilów na działanie glikokortykosteroidów przez dalsze zwiększanie ilości receptora β , co ułatwia również powstawanie nieaktywnych heterodimerów receptora α i β [3].

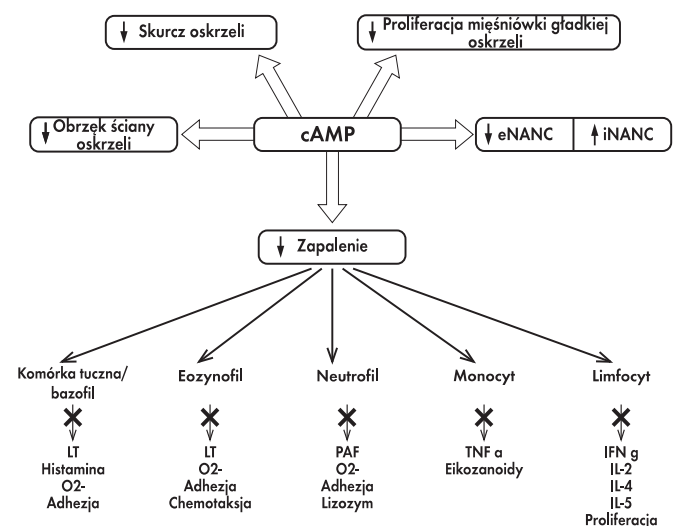
Ze względu na słabą skuteczność glikokortykosteroidów - w POChP i opornych na glikokortykosteroidy ciężkich (neutrofilowych) postaciach astmy, istnieje potrzeba wprowadzenia do leczenia innych leków przeciwzapalnych.

Od kiedy w 1886 Henry Hyde Salter opisał po raz pierwszy skuteczność mocnej kawy „wypitej na pusty żołądek” w astmie, teofilina znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu tej choroby. Powszechnie akceptowany jest pogląd, iż teofilina wywiera

swoje działanie przeciwzapalne i immunomodulujące poprzez hamowanie fosfodwuesterazy (PDE) [4].

Fosfodiesterazy są rodziną enzymów, które katalizują rozkład cyklicznego cAMP i cGMP do 5' nukleotydmonofosforanów. Opisano już 11 rodzin tych enzymów różniących się specyficznością substratów, wymaganiami kofaktorów, czy wrażliwością na inhibitory [5]. Inhibitory PDE powodują wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznych nukleotydów. Nukleotydy te, a zwłaszcza cAMP, pełnią ważną rolę regulacyjną we wszystkich komórkach biorących udział w astmie. Ogólnie rzecz biorąc zwiększone wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP wiąże się z supresją aktywności komórek odpornościowych i prozapalnych [6]. cAMP jako *second messenger* odpowiada także w głównej mierze za rozkurcz mięśni gładkich dróg oddechowych. Dzieje się tak za pośrednictwem kinaz białkowych A i G [6]. Z punktu widzenia leczenia astmy ważny jest również stwierdzony hamujący wpływ cAMP na proliferację mięśni gładkich dróg oddechowych (zapobieganie remodelingowi) [7].

Rycina I Proponowane dobroczynne działanie [wg 5]



Obecnie, biorąc pod uwagę potencjalne korzystne działanie na zapalenie w drogach oddechowych, najintensywniej badana jest podrodzina PDE4. Przesłanki do poszukiwania inhibitorów tej rodziny enzymów [5] to:

1. W komórkach występuje duża aktywność PDE4. Enzym ten jest głównym regulatorem metabolizmu cAMP w prawie wszystkich prozapalnych komórkach i komórkach biorących udział w procesach immunologicznych (tab. I).
2. Inhibitory PDE4 hamują wiele odpowiedzi, jak wytwarzanie cytokin, aktywność NADPH, degranulację, wytwarzanie IgE, proliferację, wytwarzanie mediatorów lipidowych i histaminy. Hamują także chemotaksję (ryc. 1).
3. Inhibitory PDE4 są skuteczne w badaniach nad zmniejszaniem zapalenia w modelach zwierzęcych [6]. PDE4 mogą także nasilać (potęgować) działanie endogennych czynników przeciwzapalnych, które stymulują cyklazę adenylową przez receptory sprzężone z białkiem Gs, takich jak katecholaminy, prostaglandyna E2 i prostacyklina [8].

Tabela I
Ekspresja izoenzymów PDE w ludzkich komórkach odpornościowych i prozapalnych [wg 6]

Komórki odpornościowe/prozapalne	Ekspresja izoenzymów PDE
Mięśnie gładkie oskrzeli	1, 2, 3, 4, 5, 7
Nerwy cholinergiczne	1, 3, 4
Nerwy czuciowe	1, 3, 4
Komórki tłuszczne	4, 7
Makrofagi	1, 3, 4, 5, 7
Limfocyty T	3, 4, 7
Eozynofile	4, 7
Bazofile	3, 4, 5, 7
Neutrofile	4, 7
Monocyty	1, 3, 4, 7
Płytki	1, 2, 3, 5
Komórki nabłonka	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8
Komórki śródbłonka	2, 3, 4, 5

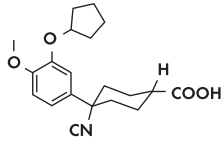
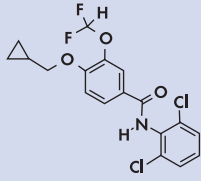
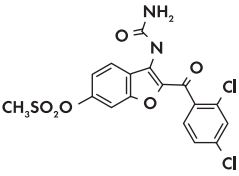
PDE4 składa się z grupy enzymów, które są kodowane przez cztery różne geny (A,B,C,D) [10]. Tabela II zawiera dane dotyczące ekspresji podtypów PDE4 w ludzkich komórkach.

Tabela I
Ekspresja podtypów PDE4 w komórkach ludzkich wg D. Spina [11]

Typ komórki	A	B	C	D
CD4	+	++ (B2)		słaba
Th1	++	++	-	-
Th2	++	++	-	++
CD8	++	++ (B2)		++
Monocyty	+	++ (B2)	-	słaba
Eozynofile	++	++	-	++
Neutrofile	±	++ (B2)	-	
Makrofagi	++			±
Mózg	++	++	±	++
area postrema		+		++
nucleus tractus solitarius		+		++

Aktualnie trzy firmy farmaceutyczne prowadzą zaawansowane badania nad skutecznością inhibitorów PDE 4 w terapii astmy i POChP. Badania te znajdują się już w większości w fazie III. I tak GlaxoSmithKline zsyntetyzowało i bada cilomilast. Byk Gulden (obecnie Altana) – roflumilast, a firma Bayer preparat Bay 19-8004 [9] (ryc. 2).

Tabela I
Preparaty lecznicze z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 4

NAZWA	WZÓR	DAWKA MAKSYMALNA
Cilomilast (GlaxoSmithKline)		15 mg 2 x dz. p.o.
Roflumilast (Byk Gulden)		0,5 mg 1 x dz. p.o.
Bay 19-8004 (Bayer)		5 mg 1 x dz. p.o.

Mankamentem tej grupy leków jest wywoływanie przez nie nudności i wymiotów. Objawy te ograniczają możliwość zwiększenia ich dawki. Nadzieja, że inhibitory PDE4 będzie cechował lepszy profil efektów ubocznych niż związki nieselektywne, spełniła się odnośnie efektów krążeniowych i ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Długie warianty PDE powstałe w procesie alternatywnego składania genu mogą występować jako dwie różne postaci konformacyjne. Jedna z tych postaci o dużym powinowactwie dla rolipramu (prototypowego inhibitora PDE) znajduje się w komórkach okładzinowych i tkance centralnego systemu nerwowego. Drugi z tych konformerów o niskim powinowactwie do rolipramu jest obecny w komórkach zapalnych. Większość, jeśli nie wszystkie efekty zapalne, są mediowane przez tę postać konformacyjną [12]. Zmniejszenie aktywności formy o wysokim powinowactwie i poprawa zdolności hamowania postaci o niskim powinowactwie proponuje się jako strategię dla zwiększenia okienka terapeutycznego inhibitorów PDE4 [12].

Interakcje z innymi lekami

Cilomilast nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny czy prednizonu. Dzieje się tak dlatego, ponieważ jego metabolizm odbywa się bez większego udziału enzymów cytochromu P450, które są bardzo wrażliwe na kompetycyjne hamowanie przez inne leki [13]. Podobnie roflumilast w dawce 500 µg 3x dziennie doustnie przez 7 dni nie wpływa na farmakokinetykę salbutamolu i prednizolonu [14]. W badaniach nad bezpieczeństwem i interakcjami leków nie wykazano, by jednoczesne stosowanie salbutamolu u osób leczonych cilomilastem zmieniało efekt farmakodynamiczny tych leków [15].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych tych nowych inhibitorów w astmie i POChP są zachęcające.

I tak roflumilast podawano przez 28 dni chorym na astmę wykonując próbę wysiłkową w 1, 14 i 28 dniu. Roflumilast zmniejszał po czterech tygodniach jego stosowania powysiłkowe zwężenie oskrzeli o 41% w porównaniu z placebo [16].

W wieloośrodkowym badaniu obejmującym 690 chorych na astmę (FEV1 od 50 do 85%, odwracalność FEV1 > 15%) zbadano w ciągu pierwszych 12 tygodni wpływ różnych dawek roflumilastu – 100, 250, 500 µg /dobę na FEV1. Stwierdzono zależną od dawki poprawę FEV1, która wynosiła odpowiednio 260, 320 i 400 ml. Podawanie dawki 500 µg 1x dz. przez dalszych 40 tygodni stabilizowało osiągniętą poprawę w grupie przyjmującej 500 µg w 12-tygodniowym okresie i powodowało znaczącą poprawę w grupach stosujących w tym wcześniejszym okresie 100 i 250 µg roflumilastu. Roczne stosowanie roflumilastu było bezpieczne i dobrze tolerowane [17].

Na modelu astmy u myszy uczulonych albuminą i przewlekłe ekspozowanych na ten antygen porównywano działanie roflumilastu i deksametazonu z pentoksyfilingą (nieselektywny inhibitor PDE). Roflumilast i deksametazon znamienne zmniejszały gromadzenie się eozynofiliów i komórek przewlekłego zapalenia, ponadbłonkową kolagenizację i pogrubienie nabłonka. Deksametazon zmniejszał hyperplazję/metaplazję komórek kubkowych, podnabłonkową akumulację TGFβ1 i immunoreaktywność nabłonka dla czynnika transkrypcyjnego κβ. Pentoksyfilina

hamowała tylko rekrutację eozynofiliów. Zarówno roflumilast jak i deksametazon okazały się silnymi inhibitorami zapalenia w drogach oddechowych i remodelingu [18].

Roflumilast stosowany doustnie w dawce 500 µg /dz. u 25 osób z nieżytem nosa w wywiadzie zmniejszał objawy wywołane donosowym podawaniem ekstraktu pyłków. Donosowe prowokacje ekstraktem pyłkowym wykonywano po dwóch godzinach od podania leku bądź placebo. Po 5 min i po 30 min od podania alergenu wykonywano rynomanometrię przednią i oceniano subiektywne objawy zatkania, swędzenie i wyciek z nosa. Poprawa przepływów nosowych podczas stosowania roflumilastu pojawiała się w ciągu 9 dni, a subiektywna poprawa objawów zatkania występowała już w ciągu pierwszych czterech dni. Roflumilast może znaleźć zastosowanie nie tylko w leczeniu astmy, ale także alergicznego nieżytu nosa [19].

W międzynarodowym, trwającym rok, wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, z zastosowaniem grup równoległych badaniu 211 chorych na astmę, określono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cilomilastu w dawkach 10 i 15 mg 2 x dziennie. Wiek badanych: 19-70 lat, FEV1 od > 45 do < 90%, odwracalność zwężenia oskrzeli FEV1 > 12. Statystycznie znamienne poprawę obserwowano odnośnie FVC i PEF. FEV1 uległo poprawie podczas rocznego leczenia cilomilastem, ale nieznamienne. Analiza punktowej oceny objawów ujawniła również zmniejszenie się występowania kaszlu, świstów i duszności w grupie

leczonej, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [20].

Pojedyncza dawka cilomilastu u chorych na POChP nie powoduje poprawy wentylacji u tych osób, u których obserwuje się od-

powieź po inhalacyjnych bronchodilatorach [21]. Poprawa czynności płuc obserwowana po długotrwałym leczeniu cilomilastem nie zależy od ostrego rozszerzenia oskrzeli, ale raczej od wpływu na zapalenie w drogach oddechowych [22].

W 6 tygodniowym randomizowanym badaniu u 424 chorych na POChP z średnim FEV1 46,8% wartości należnych podawano cilomilast 2 x 5 mg, 2 x 15 mg lub placebo. Cilomilast stosowany w dawce 2 x 15 mg znamienne poprawiał FEV1 w porównaniu z placebo (130 mg vs 30 ml.). Nie było różnic między grupami pod względem występowania działań niepożądanych [23].

Gamble i wsp. pierwsi wykazali zmniejszenie się pod wpływem leczenia cilomilastem liczby komórek zapalnych w śluzówce oskrzeli u chorych na POChP. Podawali oni cilomilast 15 mg 2 dziennie lub placebo przez 12 tygodni chorym na POChP. W materiale bioptycznym pobranym podczas bronchoskopii z śluzówki centralnych dróg oddechowych u 57 osób zaobserwowali oni znamienne zmniejszenie liczby ponadbłonkowych neutrofilów, limfocytów CD8 (o 48%) oraz komórek CD68 (o 47%). Cilomilast nie wpływał na skład komórkowy indukowanej plwociny [24].

Cilomilast podawany chorym na POChP zmniejszył odpowiednio o 39% i o 45% zaostrzenia leczone przez samych chorych i te, w których potrzebna była pomoc lekarza lub hospitalizacja [25]. W badaniu tym cilomilast poprawiał czynność płuc.

Nowe, szczególnie nadzieje budzi inny inhibitor fosfodiesterazy 4 – andolast. W przeciwieństwie do roflumilastu i cilomila-

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych tych nowych inhibitorów w astmie i POChP są zachęcające.

stu stosuje się go wziewnie. Próby ze wzrastającymi dawkami 2, 4 i 8 mg podawanymi z użyciem Monohalera u chorych na lekką astmę wykazały, że lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany [26].

Przeprowadzono jeszcze zbyt mało badań klinicznych, jednakże z dotychczasowych wynika, iż inhibitory PDE4 drugiej generacji słabiej działają w astmie niż w POCHP (w tych samych dawkach) [5]. Następne lata przyniosą więcej danych o tej frapującej grupie leków, a także o skuteczności tych leków podawanych razem z długo działającymi β -agonistami czy wziewnymi glikokortykosteroidami.

Jeśli inne badania potwierdzą przeciwzapalne działanie inhibitorów PDE4, można przypuszczać, że będą one w stanie zahamować roczny spadek FEV1 w POCHP. Stanowiłoby to zasadniczy przełom w leczeniu tej choroby.

Poza układem oddechowym (astma, POCHP) inhibitory PDE4 mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zapalnych chorób jelit, w chorobach skórnych, reumatoidalnym zapaleniu stawów, stwardnieniu rozsianym i osteoporozie. Nowe nadzieje stwarza również, odnośnie wybiórczego działania przeciwzapalnego w płucach inhibitory innych izoenzymów PDE np. PDE7 [27].

Piśmiennictwo

- Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institutes, Bethesda 2002.
- Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport NHLBI/WHO. Wytyczne przyjęte w Polsce. Medycyna praktyczna. Wyd. specjalne. 1, 2002.
- Strickland I, Kisich K, Hauk P i wsp. High constitutive glucocorticoid receptor β in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exper Med* 2001; 193: 585-593.
- Person CGA, Pauwels R. Pharmacology of anti-asthma xanthines. w: Page CP, Barnes PJ editors. *Pharmacology of asthma*. Berlin: Springer Verlag 1991: 207-225.
- Giembycz MA. Development status of second generation PDE4 inhibitors for asthma and COPD: the story so far. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 48.
- Torphy TJ. Phosphodiesterase izoenzymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 351.
- Tomlinson PR, Wilson JW, Stewart AG. Salbutamol inhibits the proliferation of human airway smooth cells grown in culture: relationship to elevated cAMP levels. *Br J Pharmacol* 1995; 111: 641.
- Kuehl FA, Zanetti ME, Soderman DD i wsp. Cyclic AMP-dependent regulation of lipid mediators in white cells: a unifying concept for explaining the efficacy of theophylline in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 210.
- Sturton G, Fitzgerald M. Phosphodiesterase 4 inhibitors for treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 192-196.
- Housley MD, Sullivan M, Bolger GB. The multienzyme PDE 4 cyclic adenosine monophosphate – specific phosphodiesterase family; intracellular targeting, regulation and selective inhibition by compound exerting anti-inflammatory and antidepressant actions. *Adv Pharmacol* 1998; 44: 225.
- Spina D. Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. *Drugs* 2003; 63: 2575-2594.
- Barnette MS, Christensen SB, Underwood i wsp. Phosphodiesterase 4: biological underpinning for the design of improved inhibitors. *Pharmacol Rev Commun* 1997; 8: 65.
- Zussman B, Kelly J, Murdoch R i wsp. Ariflo, a novel and selective oral PDE 4 inhibitor has a favourable metabolic profile with low potential for drug – drug interactions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A492.
- Weimar C, Westphal K, Bethke T i wsp. No interaction of roflumilast a new orally active selective PDE 4 inhibitor with inhaled salbutamol. *Eur Respir J* 2001; 16, 156s.
- Murdoch RD, Cowley H, Kelly J. Cilomilast does not potentiate the cardiovascular effects of inhaled salbutamol. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 521.
- Timmer W, Leclerc V, Birraux G. The new phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is efficacious in exercise – induced asthma and leads to suppression of LPS stimulated TNF alpha ex vivo. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 297.
- Izquierdo JL, Bateman ED, Vilasante C i wsp. Long term efficacy and safety over one year of once daily roflumilast; a new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor in asthma. *ATS, Seattle* 2003.
- Kumar RK, Herbert C, Thomas PS i wsp. Inhibition of inflammation and remodelling by roflumilast and dexamethasone in murine chronic asthma. *J Pharmacol & Experimental Therapeutics* 2003; 307: 349-355.
- Schmidt BM, Kusma M, Feuring M i wsp. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 530.
- Compton C, Duggan M, Cedar E i wsp. Ariflo efficacy in a 12 month study of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A505.
- Grootendoorst DC, Gauw SA, Baan R i wsp. Does a single dose of the phosphodiesterase 4 inhibitor, cilomilast 15 mg induce bronchodilatation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 115.
- Edelson JD, Compton C, Nieman R i wsp. Cilomilast (Ariflo) a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4 improves lung function in patients with COPD. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163: A277.
- Compton CH, Gubb J, Nieman R i wsp. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised dose ranging study. *Lancet* 2001; 358: 265-270.
- Gamble E, Grootendoorst DC, Brightling CE i wsp. Cilomilast reduces CD8+T lymphocytes and macrophages in patients with COPD: a double blind placebo – controlled, parallel group quantitative study of bronchial biopsies. *Eur Respir J* 2001; 16: 338.
- Edelson JD, Compton C, Nieman R i wsp. Cilomilast (Ariflo) a potent selective phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces exacerbations in COPD patients, results of a 6 month trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A77.
- Persiani S, D'Amato M, Makovec F i wsp. Pharmacokinetics of andolast after administration of single escalating doses by inhalation in mild asthmatic patients. *Biopharm Drug Dispos* 2001; 22: 73.
- Nakota A, Ogawa K, Sasaki T i wsp. Potential role of phosphodiesterase-7 in human T cell function: comparative effects of two phosphodiesterase inhibitors. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 460-466.