

Farmakoterapia Chorób Obturacyjnych Płuc ze Szczególnym Uwzględnieniem Leczonych Przewastmatycznych

Choroby obturacyjne płuc (COPD - *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) - *POChP* oraz *astma* stanowią jedne z najczęstszych przewlekłych schorzeń układu oddechowego na świecie. Charakteryzują się przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co powoduje trudności w oddychaniu i obniżenie jakości życia pacjentów. Główną metodą terapeutyczną w leczeniu chorób obturacyjnych jest stosowanie leków rozszerzających oskrzela i przeciwzapalnych, a także coraz częściej leków biologicznych.

1. Mechanizm Chorób Obturacyjnych Płuc

Obturacyjne choroby płuc charakteryzują się przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza, które jest niecałkowicie odwracalne. Mechanizmy patologiczne różnią się w zależności od schorzenia:

- **Astma oskrzelowa** – jest to przewlekła, zapalna choroba dróg oddechowych, związana z nadreaktywnością oskrzeli na różnorodne bodźce (alergeny, zimne powietrze, wysiłek fizyczny). Mechanizm astmy obejmuje infiltrację komórek zapalnych, takich jak eozynofile i limfocyty T, a także nadprodukcję śluzu. To powoduje przewlekły stan zapalny i ograniczenie przepływu powietrza.
- **Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (POChP)** – POChP to choroba związana z nieodwracalnym uszkodzeniem miąższu płuc oraz przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych. W POChP znaczącą rolę odgrywają komórki neutrofilowe oraz makrofagi. Często przyczyną jest długotrwała ekspozycja na szkodliwe czynniki, takie jak palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza oraz ekspozycja zawodowa.

2. Przyczyny Powstawania Chorób Obturacyjnych

- **Czynniki środowiskowe** – ekspozycja na dym tytoniowy jest głównym czynnikiem ryzyka POChP, choć astma także może się nasilać u osób palących. Zanieczyszczenie powietrza, pyły przemysłowe oraz substancje chemiczne mogą przyczyniać się do rozwoju lub zaostrzenia chorób obturacyjnych.
- **Czynniki genetyczne** – predyspozycje genetyczne, takie jak niedobór alfa-1-antytrypsyny, zwiększają ryzyko POChP. W astmie czynniki genetyczne odgrywają kluczową rolę, przy czym dzieci z rodzin obciążonych astmą częściej rozwijają tę chorobę.
- **Infekcje układu oddechowego** – na astmę mogą wpływać infekcje wirusowe, które wywołują zaostrzenia, szczególnie u dzieci. W POChP nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe mogą przyspieszać postęp choroby.

3. Farmakoterapia Chorób Obturacyjnych Płuc

Leczenie farmakologiczne jest kluczowym elementem zarządzania chorobami obturacyjnymi płuc i obejmuje stosowanie leków rozszerzających oskrzela, przeciwzapalnych oraz, w wybranych przypadkach, leków biologicznych.

- **Leki rozszerzające oskrzela**
 - **Beta2-mimetyki krótko- i długo działające (SABA, LABA)** – Stosowane w celu szybkiego rozszerzenia oskrzeli (SABA, np. salbutamol) lub jako profilaktyka (LABA, np. salmeterol). LABA są preferowane w leczeniu POChP i astmy przewlekłej.
 - **Leki cholinolityczne (LAMA)** – Działają poprzez hamowanie receptorów muskarynowych, zmniejszając skurcz oskrzeli. Przykłady to tiotropium i ipratropium, które są szczególnie skuteczne w POChP.
- **Leki przeciwzapalne**
 - **Glukokortykosteroidy wziewne (ICS)** – Podstawowy lek przeciwzapalny stosowany w astmie, zmniejsza aktywność komórek zapalnych. Przykłady to budesonid i flutikazon.
 - **Leki przeciwleukotrienowe (LTRA)** – Stosowane głównie w astmie jako terapia wspomagająca, zmniejszają stan zapalny związany z eozynofilami i działają rozkurczowo na oskrzela.

4. Rodzaje Inhalatorów Stosowanych w Astmie i POChP

- **Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (pMDI)** – dostarczają lek w postaci aerozolu i wymagają skoordynowanej inhalacji. Konieczne jest prawidłowe przeszkolenie pacjenta, aby uniknąć błędów w podawaniu leku.
 - Składają się z metalowego zbiornika pod ciśnieniem, który zawiera lek w postaci aerozolu oraz propelent gazowy. Inhalator uruchamia się naciśnięciem, co powoduje uwolnienie dawki leku. Budowa - zbiornik, dysza, komora mieszania, ustnik, czasem komora inhalacyjna (spacer).
- **Inhalatory proszkowe (DPI)** – wymagają głębokiego wdechu, aby dostarczyć lek w formie proszku. Są łatwiejsze w obsłudze dla pacjentów starszych i osób z POChP.
 - Zawierają lek w postaci suchego proszku, który uwalnia się poprzez wdech pacjenta. Nie potrzebują propelentu ani dodatkowego mechanizmu uwalniającego. Typowe elementy DPI to - komora leku, ustnik, mechanizm rozpraszający proszek (czasem obrotowy lub sprężynowy).
- **Nebulizatory** – przeznaczone głównie dla osób z ciężkim przebiegiem astmy lub POChP, które nie są w stanie stosować pMDI czy DPI. Nebulizator podaje lek w formie mgły, co jest wygodne dla osób z ograniczoną pojemnością płuc.
 - Urządzenia elektryczne lub pneumatyczne, które rozbijają ciecz z lekiem na drobne kropelki, tworząc mgiełkę, którą pacjent wdycha. Zawierają komorę na płynny lek, przewody do doprowadzania powietrza, ustnik lub maskę, oraz źródło powietrza (kompresor lub ultradźwięki).

5. Leki Biologiczne w Leczeniu Chorób Obturacyjnych Płuc

- Mechanizm działania leków biologicznych - leki biologiczne, stosowane w leczeniu chorób obturacyjnych płuc, są skierowane przeciwko specyficznym komponentom układu immunologicznego, które biorą udział w reakcji zapalnej towarzyszącej astmie i POChP. W przypadku astmy o ciężkim przebiegu istotną rolę odgrywa nadreaktywność i stan zapalny związany z nadprodukcją eozynofiliów oraz innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-4, IL-5 oraz IL-13. Blokowanie tych cząsteczek pozwala na złagodzenie objawów choroby oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń.
- W astmie i POChP można wyróżnić kilka grup leków biologicznych, które różnią się mechanizmem działania i przeznaczeniem do specyficznych fenotypów pacjentów:
 - **Anty-IgE:**
 - **Omalizumab** (Xolair): Jest stosowany u pacjentów z ciężką, alergiczną astmą, u których występuje zwiększone stężenie IgE. Mechanizm działania polega na wiązaniu IgE, co redukuje odpowiedź alergiczną. Omalizumab jest podawany w formie iniekcji podskórnych co 2–4 tygodnie, a dawka zależy od poziomu IgE w surowicy oraz masy ciała pacjenta.
 - **Anty-IL-5 i receptory IL-5:**
 - **Mepolizumab** (Nucala): Stosowany u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, zmniejsza liczbę eozynofiliów poprzez blokowanie IL-5, odpowiedzialnej za dojrzewanie i przeżycie tych komórek.
 - **Reslizumab** (Cinqair): Podobnie jak mepolizumab, jest przeznaczony dla pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Reslizumab podawany jest w formie dożylniej.
 - **Benralizumab** (Fasenra): Lek wiąże się z receptorem IL-5 na powierzchni eozynofiliów, prowadząc do ich niszczenia przez układ odpornościowy. Benralizumab podawany jest co 4–8 tygodni w postaci iniekcji podskórnych.
 - **Anty-IL-4/IL-13:**
 - **Dupilumab** (Dupixent): Stosowany u pacjentów z ciężką astmą o podłożu eozynofilowym lub alergicznym, blokuje działanie IL-4 oraz IL-13, które biorą udział w reakcji zapalnej. Dupilumab podawany jest w postaci zastrzyków podskórnych co dwa tygodnie.
 - **Leki stosowane w POChP:**
 - Obecnie brak jest leków biologicznych w pełni zarejestrowanych do leczenia POChP, jednak prowadzone są liczne badania nad ich stosowaniem, szczególnie w grupie pacjentów z wysokim poziomem eozynofiliów we krwi. Niektóre badania sugerują, że leki stosowane w leczeniu astmy, takie jak benralizumab, mogą być skuteczne u pacjentów z POChP z eozynofilią.

- Kryteria doboru leczenia biologicznego - decyzja o wprowadzeniu leków biologicznych zależy od spełnienia kilku kluczowych kryteriów:
- **Fenotyp astmy:**
 - Określenie fenotypu jest podstawą przy doborze leku biologicznego. Leki anty-IL-5, takie jak mepolizumab, są zalecane w przypadku astmy eozynofilowej, podczas gdy omalizumab jest skuteczny u pacjentów z astmą alergiczną.
- **Poziom eozynofilów:**
 - Wysoki poziom eozynofilów we krwi (zwykle >300 komórek/ μ l) jest jednym z najważniejszych markerów, wskazujących na możliwość skuteczności terapii lekami anty-IL-5, takimi jak mepolizumab czy benralizumab.
- **Stężenie IgE:**
 - U pacjentów z astmą alergiczną ważnym czynnikiem jest stężenie IgE, które determinuje stosowanie omalizumabu.
- **Niewystarczająca skuteczność standardowego leczenia:**
 - Leki biologiczne są zazwyczaj stosowane w przypadkach opornych na tradycyjne leczenie, gdy mimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych oraz długodziałających beta-mimetyków pacjent nadal doświadcza zaostrzeń i nie uzyskuje kontroli nad objawami.
- **Częste zaostrzenia choroby:**
 - Częste zaostrzenia, pomimo stosowania maksymalnego leczenia wziewnego, są ważnym kryterium wskazującym na potrzebę leczenia biologicznego. U pacjentów z POChP szczególnie analizuje się liczbę zaostrzeń i poziom eozynofilów przed wdrożeniem terapii.
- Zastosowanie i korzyści z terapii biologicznej - stosowanie leków biologicznych w terapii chorób obturacyjnych płuc przynosi korzyści, takie jak:
 - **redukcja liczby zaostrzeń** – u pacjentów z ciężką astmą leczenie biologiczne znacznie zmniejsza częstość hospitalizacji i stosowanie sterydów systemowych.
 - **poprawa jakości życia** – poprzez redukcję objawów, takich jak duszność i ograniczenia w aktywnościach życiowych.
 - **zmniejszenie dawki kortykosteroidów** – leki biologiczne pozwalają na redukcję dawek sterydów, co minimalizuje skutki uboczne związane z ich długotrwałym stosowaniem.

Farmakoterapia chorób obturacyjnych płuc obejmuje szeroki wachlarz leków, od tradycyjnych beta2-mimetyków po nowoczesne terapie biologiczne, dostosowane do mechanizmu choroby i indywidualnych potrzeb pacjenta. W astmie kluczowe są leki przeciwzapalne, w POChP – długo działające bronchodilatory. Rozwój leków

biologicznych znacząco poprawił wyniki leczenia u pacjentów z ciężką astmą, chociaż dostępność tych terapii pozostaje ograniczona. Ważnym elementem skuteczności leczenia jest także dobór odpowiedniego inhalatora i edukacja pacjenta.

Bibliografia

1. Barnes J.P., 2017., *Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD*, *Clinical Science* (2017) 131 (13): 1541–1558.
2. Fajt L.M., Wenzel E.S., 2016., *Development of New Therapies for Severe Asthma*, *Allergy, Asthma & Immunology Research*
DOI: <https://doi.org/10.4168/aair.2017.9.1.3>
3. GINA 2021: *Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
4. GINA 2020: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.
Available at: <https://ginasthma.org>
5. GOLD 2021: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*.
Available online: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
6. Labiris N.R., Dolovich M.B., 2003., *Pulmonary Drug Delivery. Part I: Physiological Factors Affecting Therapeutic Effectiveness of Aerosolized Medications.*, *British Journal of Clinical Pharmacology*
7. Laube B.L., Janssens H.M., 2012., *What the Pulmonary Specialist Should Know About the New Inhalation Therapies.*, *European Respiratory Journal* 2012 39(4): 1055-1056
8. Lavorini F., Fontana G. A., Usmani O.S., 2014., *New Inhaler Devices – The Good, the Bad and the Ugly.*, *Respiration* (2014) 88 (1): 3–15.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.020>.
9. Lavorini F., 2013., *The Challenges of Delivering Therapeutic Aerosols to Asthma Patients.*, *International Scholarly Research Notices Volume 2013*
10. Pavord I.D., 2018., *Biologics and chronic obstructive pulmonary disease*, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*