

NOVÁ IMAGE ANTIASMTATIK

V různé fázi výzkumu je nyní více než 160 různých molekul, které by se mohly stát součástí léčby astmatu. V nejpokročilejších fázích klinického vývoje jsou fixní kombinace inhalačních kortikosteroidů a beta-2 mimetika, a sice **mometason furoát plus formoterol fumarát** (MFF258), **fluticason propionát plus formoterol fumarát** (Flutiform) či **roflumilast**. V pokročilé fázi se rovněž nacházejí fixní kombinace mometason furoátu s teprve nedávno do klinické praxe uvedeným prvním zástupcem ultradlouhodobě působících beta-2 mimetik (**U-LABA**) indacaterolem, či **oglemilast**. Ze skupiny U-LABA zmiňme i další nadějně molekuly, prozatím mnohdy označované pouze pracovním kódem: **carmoterol**, **milveterol**, **GSK-642444**, **BI-1744-CL**, **LAS-100977** či **PF-00610355**. Vyvíjeny jsou i dlouhodobě působící antimuskarínika (**LAMA**), jež se však profilují spíše jako léčba chronické obstrukční plicní nemoci – např. **aclidinium**, **LAS-35201**, **GSK656398**, **GSK233705**, **NVA-237 (glycopyrrolát)** či **OrM3**, nicméně jsou testována i v odpovídajících kombinacích s LABA, event. U-LABA (např. **formoterol/tiotropium**, **salmeterol/tiotropium** či **carmoterol/tiotropium**).

Z uvedeného je tedy zřejmé, že se jedná buď o nové fixní kombinace látek, které se už osvědčily jako účinné a bezpečné v rámci běžného užívání, nebo o látky z teprve nedávno popsané skupiny inhibitorů fosfodiesterázy 4 (PDE-4). Inovací by měl být vývoj molekul s duálním farmakologickým účinkem blízkým vlastnostem U-LABA a LAMA, neboli M_3 antagonisté/beta-2 agonisté (**MABA**).¹

Významný je nepochybně i směr, v rámci kterého jsou primárně ovlivňovány imuno-kompetentní buňky. Cíleně mířená terapeutika by tak měla např. působit aktivaci dendritických buněk prostřednictvím tool-like receptoru, omezovat účinky cytokinů produkovaných Th2 lymfocyty, a naopak směřovat imunitní odpověď ve prospěch Th1 lymfocytů. Významnou cestou je ovlivnění aktivity mastocytů či inhibice účinku imunoglobulinu IgE a TNF-alfa. Pomineme-li imunosupresivní účinky kortikosteroidů a potlačení zánětu antileukotrieny, nepochybně si vybavíme u nás teprve nedávno registrovanou a do běžné klinické praxe uvedenou humanizovanou monoklonální protilátku proti IgE **omalizumab**.² Třebaže se jedná o účinnou terapii pacientů s obtížně léčitelným astmatem, stávající cena tohoto léku, alespoň prozatím bohužel, neumožňuje jeho širší využití.

Přesto se už do pokročilých fází klinického výzkumu dostává další látka s obdobným mecha-

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústavy farmakologie, 2. a 3. LF UK, Praha

Asthma bronchiale je chronické onemocnění dýchacích cest, kterým v současné době na celém světě trpí na 300 milionů obyvatel. Podle údajů Světové zdravotnické organizace se jedná o vůbec nejčastější chronické onemocnění v dětském věku. Třebaže v rozvinutých zemích je na tuto chorobu nahlíženo spíše jako na trvalou zátěž pro zdravotní systém, v rozvojových zemích je spojena i s poměrně vysokou mortalitou, kterou jsme u nás díky dostupnosti moderní péče schopni z velké části omezit. I přesto však u některých nemocných stávající farmakoterapie není schopna nabídnout pacientovi odpovídající kvalitu života. Je třeba zdůraznit i skutečnost, že jsou dosud rezervy v diagnostice (ne každý je správně diagnostikován) i léčbě (ne každý je léčen optimálně či dostatečně účinně) nemocných s astmatem.

nismem účinku, **mepolizumab**, což je plně humanizovaná monoklonální protilátka IgG proti interleukinu IL-5, který hraje důležitou roli jako stimulant maturace, diferenciace, mobilizace, aktivace a životnosti eozinofilů.³ Mepolizumab je proto zamýšlen rovněž jako léčba hypereozinofilního syndromu.⁴ Antagonisticky na interleukiny působí i rekombinantní protein **pitakinra**, jež duálně antagonizuje interleukiny IL-4 a IL-13, a omezuje tak činnost Th2 lymfocytů.⁵ Antagonisticky proti IL-9 působí další humanizovaná monoklonální protilátka, **MEDI-528**, s analogickým profilem účinků jako pitakinra.⁶



V literatuře se objevují i pozitivní zprávy o molekule poprvé popsané již v 80. letech, **tranilastu**, jež inhibuje aktivaci mastocytů a navíc působí antifibrotizačně.⁷

Novinky se objevují i mezi methylxantiny, mezi kterými dnes nepochybně dominuje theofylin. Jeho užití je však provázeno nemalým rizikem nežádoucích účinků, často plynoucích z jeho nízkého terapeutického indexu. Novým nadějným methylxantinem je **doxofylin**, jež v klinických studiích prokazuje přinejmenším srovnatelnou účinnost, ale současně výrazně lepší bezpečnostní profil.⁸ Rovněž mezi antagonisty leukotrienových receptorů nacházíme nového „me-too“ zástupce, a sice **pranlukast**,⁹ či nový inhibitor 5-lipoxygenázy vedle zileutonu, **PF-4191834**.¹⁰

Literatura

1. Cazzola M, Matera MG. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol* 2008;155:291–299.
2. Long AA. Immunomodulators in the treatment of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:109–119.
3. Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:803–813.
4. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985–993.
5. Burmeister GE, Fisher DM, Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1025–1036.
6. Antoniu SA. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:233–239.
7. Kim SJ, Kim JW, Kim YH, et al. Effects of tranilast and pentoxifylline in a mouse model of chronic asthma using house dust mite antigen. *J Asthma* 2009;46:884–894.
8. Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Doxofylline: a promising methylxanthine derivative for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2343–2356.
9. Mastalerz L, Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:103–108.
10. Masferrer JL, Zweifel BS, Hardy MM, et al. Pharmacology of 4-(3-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylthio)phenyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide (PF-4191834), a novel selective, non-redox, 5-lipoxygenase inhibitor effective in inflammation and pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2010. April 8 [Epub ahead of print]



Garant rubriky: MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.