

**«Καπνιστές ασθματικοί: Χρειάζονται διαφορετική  
φαρμακευτική αντιμετώπιση;»**

*Νικολέττα Ροβίνα  
Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Β  
1η Παν/κή Πνευμονολογική  
Κλινική  
ΓΝΝΘΑ «η Σωτηρία»*

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Στις ανεπτυγμένες χώρες περίπου 1 στους 4 ασθενείς με άσθμα καπνίζει
- Μέχρι πρόσφατα λίγα ήταν γνωστά για την ανταπόκριση αυτών των ασθενών στη θεραπεία, αφού οι καπνιστές αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες



Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:760 -7

# Κάπνισμα και έλεγχος του άσθματος

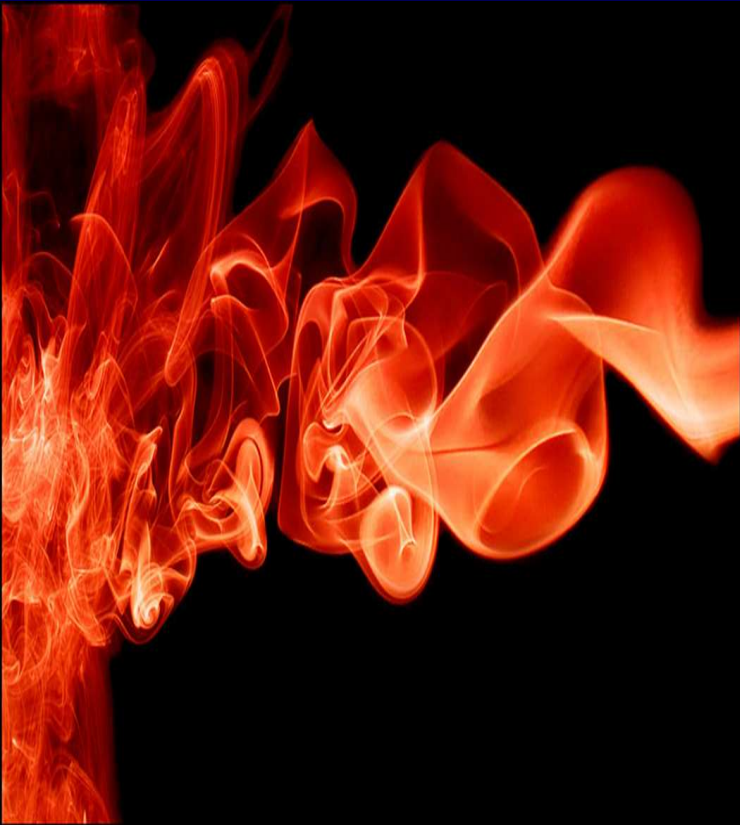
Στους ασθματικούς το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου αποτυχίας ελέγχου

Schatz M et al. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1048-53.

McCoy K et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226-33.

\*\* Strine TW et al. The associations between smoking, physical inactivity, obesity, and asthma severity in the general US population. *J Asthma* 2007; 44: 651-8

Chaudhuri et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008; 63: 132-5.



# ...και ο κατάλογος συνεχίζεται

Chapman KR et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection, and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008; 31: 320-5.

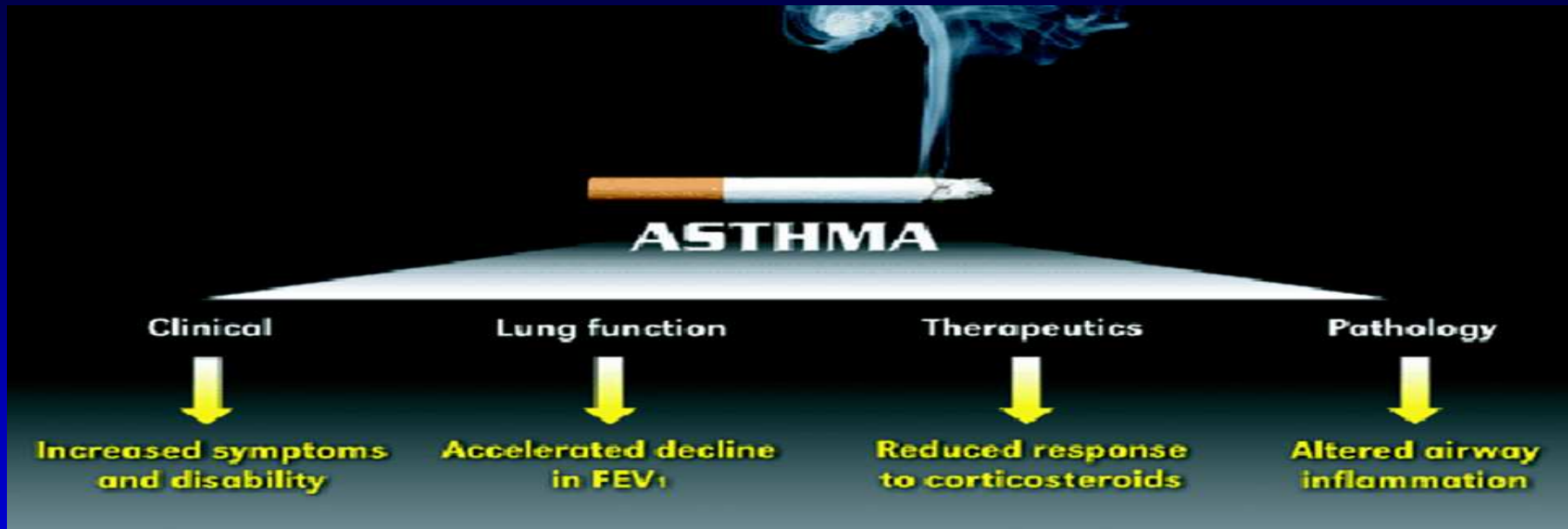
•Laforest L et al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1404-10.

•Leuppi, JD et al. Asthma control in Switzerland: a general practitioner based study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2159-66

•Chadhuri R et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008; 63: 132-135



# Το κάπνισμα επιδρά αρνητικά στην φυσική πορεία της νόσου



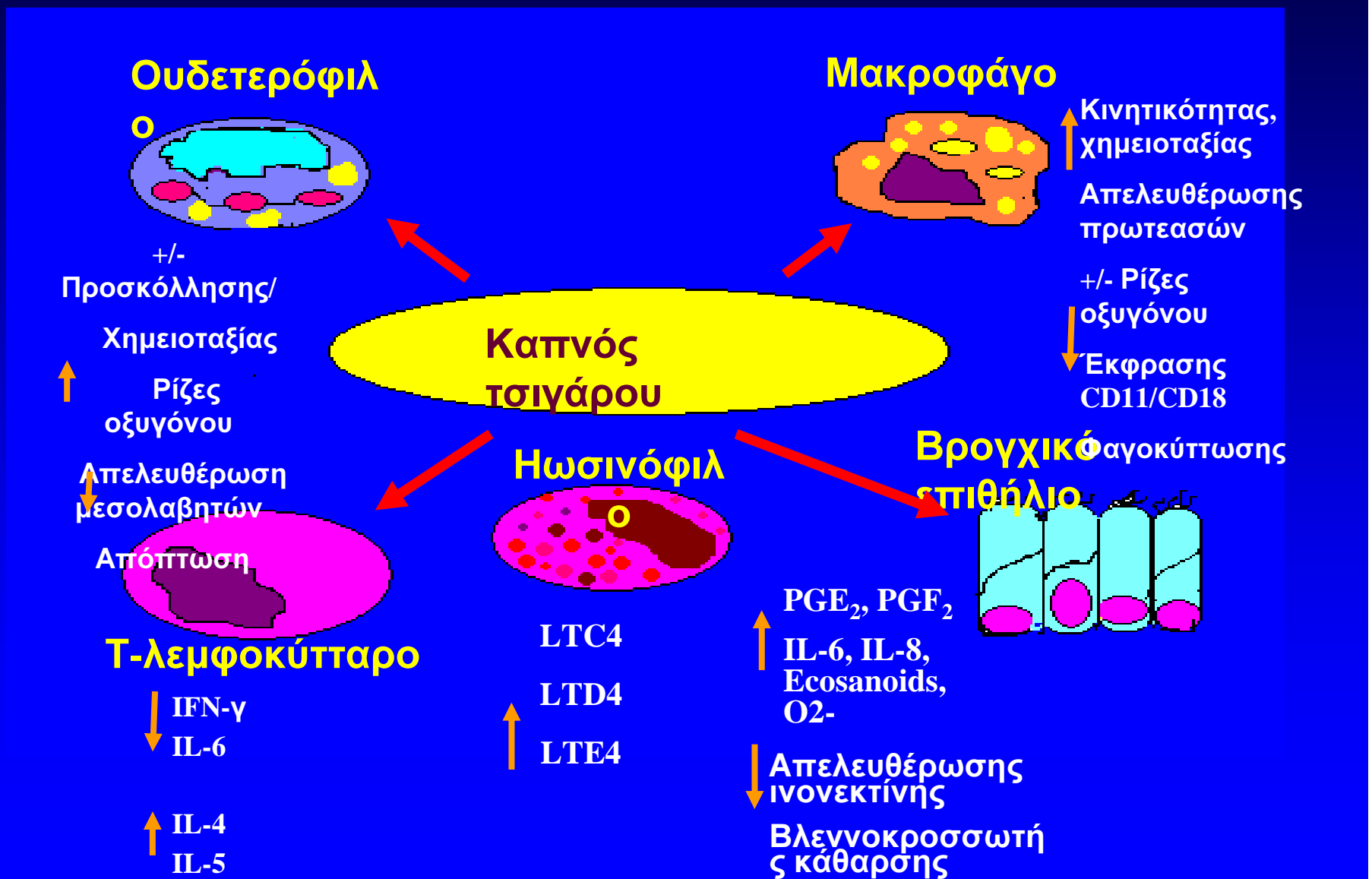
- Αυξάνει το ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας [1]
- Σε ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία άσθμα, αυξάνει τον κίνδυνο μη αναστρέψιμης απόφραξης [2]
- Αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από άσθμα [3]

[1] James AL et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:109-114

[2] Lee JH et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132:1882-1889

[3] Marquette C et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:76-81

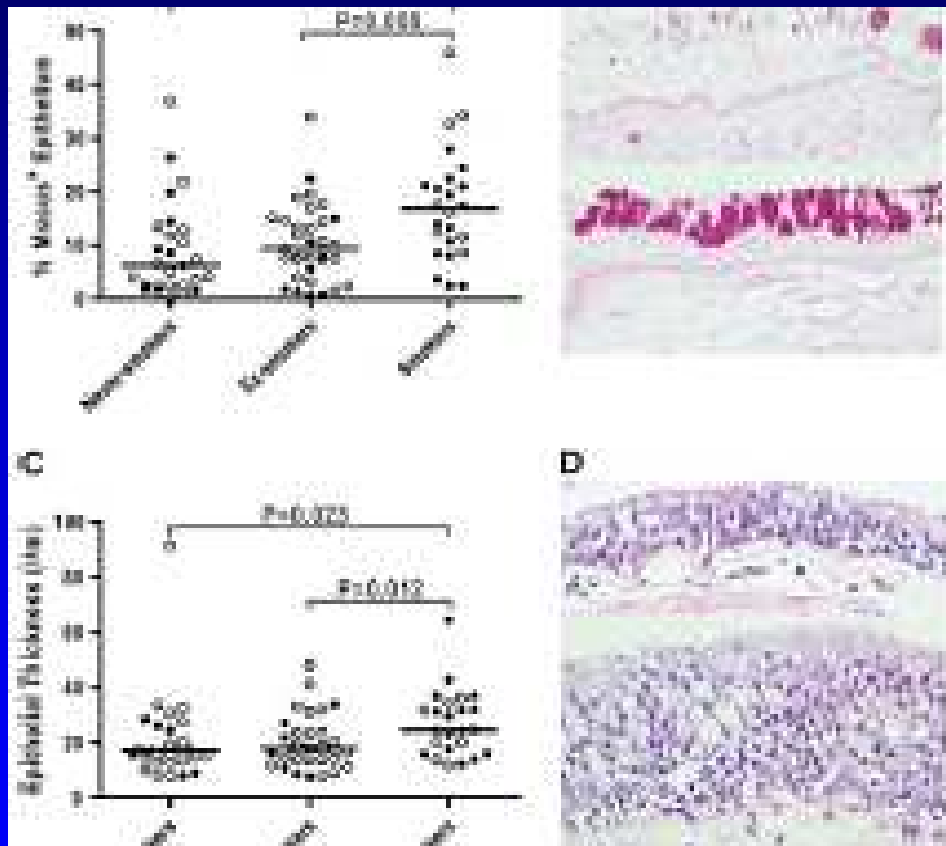
# Επίδραση του καπνού στα φλεγμονώδη κύτταρα



**Το κάπνισμα αλλάζει τη φλεγμονή των  
αεραγωγών στο άσθμα**

# Airway Epithelial Changes in Smokers but Not in Ex-Smokers with Asthma

Martine Broekema<sup>1,2</sup>, Nick H. T. ten Hacken<sup>2</sup>, Franke Volbeda<sup>2,3</sup>, Monique E. Lodewijk<sup>1,2</sup>, Machteld N. Hylkema<sup>1</sup>, Dirkje S. Postma<sup>2</sup>, and Wim Timens<sup>1</sup>

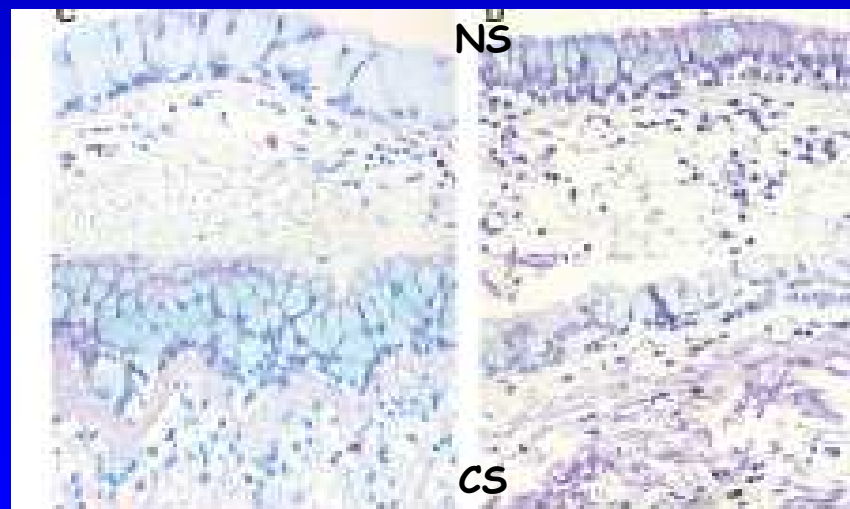
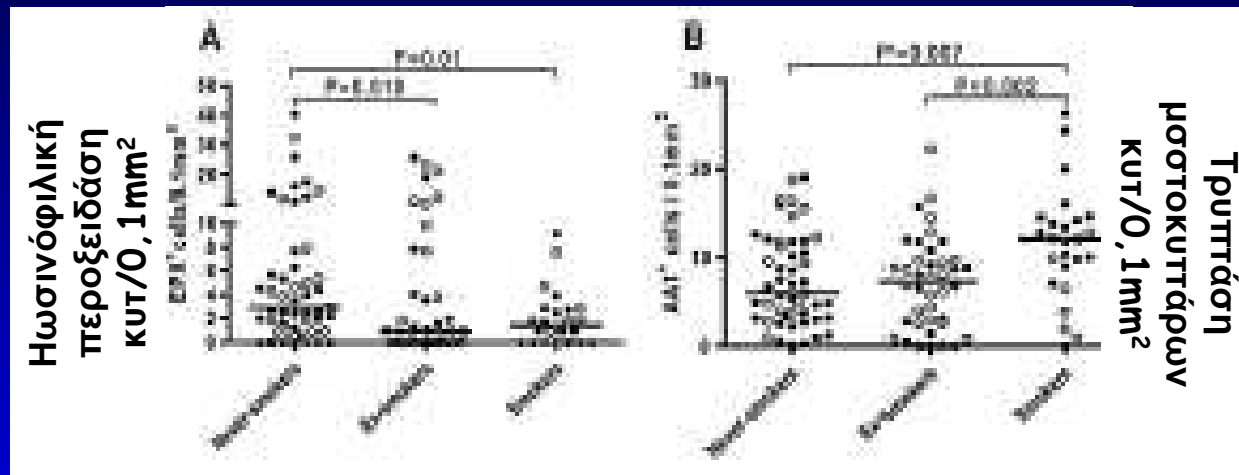


(B) Pictures of periodic acid shift-stained goblet cells in never-smokers (top) and current smokers (bottom).

(D) Pictures of epithelial thickness in never-smokers (top) and current smokers (bottom).

# Airway Epithelial Changes in Smokers but Not in Ex-Smokers with Asthma

Martine Broekema<sup>1,2</sup>, Nick H. T. ten Hacken<sup>2</sup>, Franke Volbeda<sup>2,3</sup>, Monique E. Lodewijk<sup>1,2</sup>, Machteld N. Hylkema<sup>1</sup>, Dirkje S. Postma<sup>2</sup>, and Wim Timens<sup>1</sup>



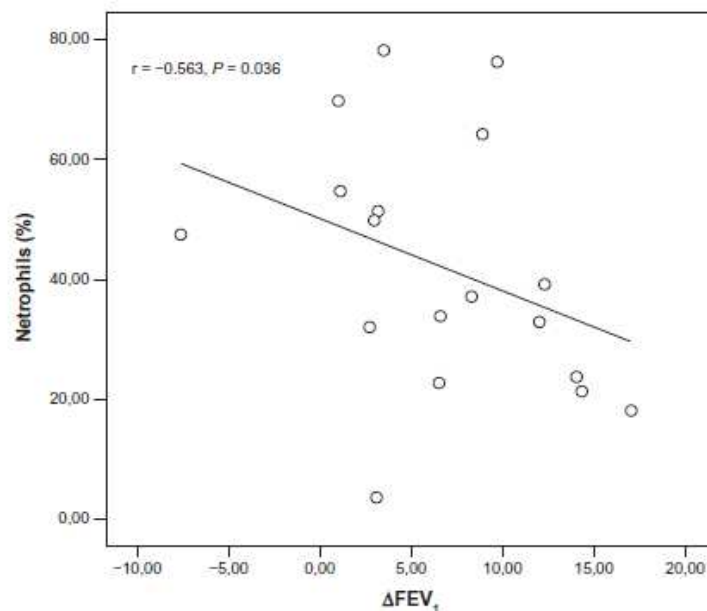
## Το κάπνισμα αλλάζει τη φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα Αύξηση επιπέδων IL-8, TNF-α

**Table 2** Patterns of inflammatory markers within clinical diagnosis groups

|               | Healthy<br>(n = 17) | Healthy<br>smokers<br>(n = 16) | Asthmatics<br>(n = 22)           | Smoking<br>asthmatics<br>(n = 24)   | COPD<br>(n = 21)                      | COPD<br>Reversibility<br>(n = 10)     |
|---------------|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Neutrophils % | 41.3<br>(12.0–79.5) | 47.4<br>(19.1–1.3)             | 22.5<br>(0.5–66.3)               | 50.1 <sup>†</sup><br>(3.6–90.9)     | 67.9 <sup>†#†</sup><br>(16.8–92.5)    | 69.2 <sup>†#†</sup><br>(17.3–86.3)    |
| Eosinophils % | 0.90<br>(0.3–6.5)   | 0.35<br>(0.1–2.1)              | 3.9 <sup>†#</sup><br>(1.5–18.0)  | 1.5 <sup>#†</sup><br>(0.3–20.8)     | 1.00 <sup>†</sup><br>(0.2–3.4)        | 1.9 <sup>#†</sup><br>(0.7–4.5)        |
| IL-8 (pg/ml)  | 750<br>(280–46176)  | 1130<br>(90–30570)             | 6410 <sup>†#</sup><br>(727–9520) | 10159 <sup>†#†</sup><br>(194–61776) | 20370 <sup>†#†‡</sup><br>(5090–64100) | 19130 <sup>†#†‡</sup><br>(7480–39410) |
| TNF-α (pg/ml) | 13.7<br>(1.5–34.8)  | 19.7<br>(6.8–76.4)             | 6.7 <sup>†#</sup><br>(1.5–37.7)  | 7.7 <sup>#</sup><br>(22.5–139.2)    | 50.6 <sup>†#†‡</sup><br>(2.6–90.3)    | 47.9 <sup>#†‡</sup><br>(22.5–139.2)   |

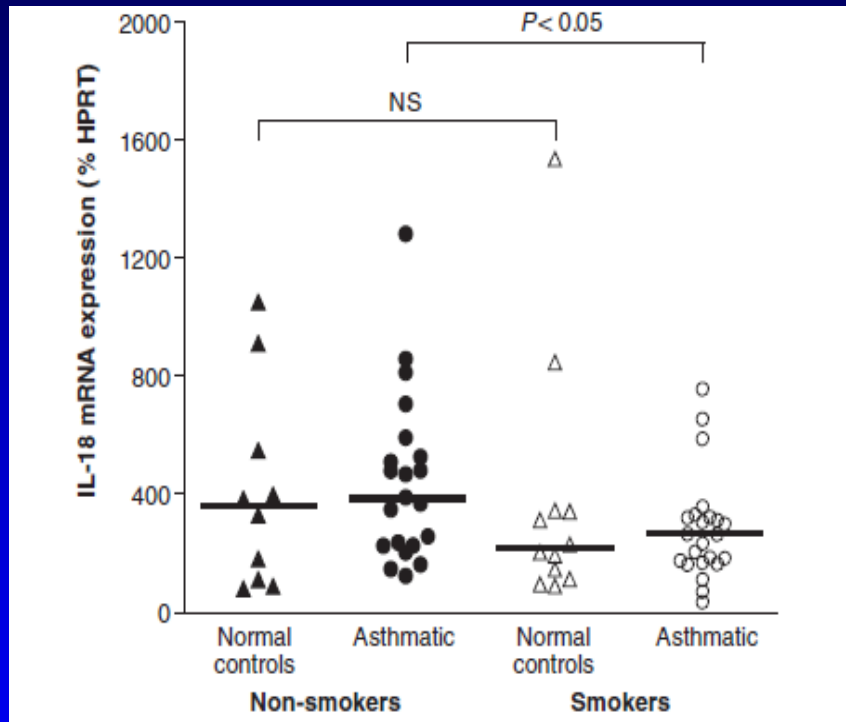
Notes: Values are expressed as mean (range).

† vs healthy; # vs healthy smokers; ‡ vs healthy



† vs healthy; # vs healthy smokers; ‡ vs healthy

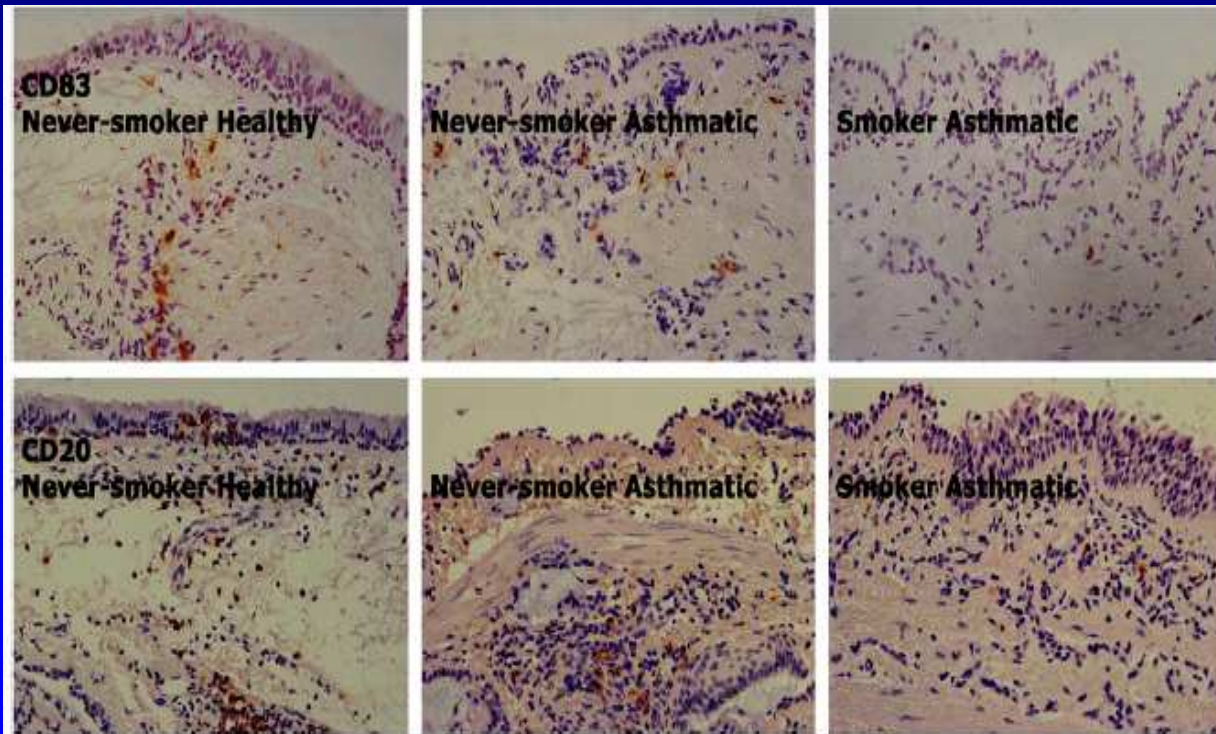
## Το κάπνισμα αλλάζει τη φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα Μείωση επιπέδων IL-18



Mc Kay et al, Clin Exp Allergy 2004; 34:904-910

# Cigarette Smoking Alters Bronchial Mucosal Immunity in Asthma

Marla Tsoumakidou<sup>1,2</sup>, William Elston<sup>1,3</sup>, Jie Zhu<sup>1</sup>, Zhuo Wang<sup>1</sup>, Elizabeth Gamble<sup>4</sup>, Nikos M. Siafakas<sup>2</sup>, Nell C. Barnes<sup>3</sup>, and Peter K. Jeffery<sup>1</sup>



Οι ασθματικοί καπνιστές είχαν χαμηλότερα επίπεδα CD83+ δενδριτικών κυττάρων και CD20+ Β λεμφοκυττάρων σε σχέση με τους μη καπνιστές και φυσιολογικά επίπεδα κυττάρων Langerhans στους αεραγωγούς

Το κάπνισμα τροποποιεί την απάντηση  
στη θεραπεία;

ΝΑΙ

# Μειωμένη ευαισθησία στα κορτικοειδή

- Το κάπνισμα οδηγεί σε αύξηση των ουδετερόφιλων και των CD8 λεμφοκυττάρων ή/και μείωση των ηωσινόφιλων → μη ηωσινοφιλικός ιστολογικός φαινότυπος → ανθιστάμενος στα κορτικοειδή [1]
- Μειώνεται η αναλογία GRα/GRβ [2]
- Μειώνεται η δραστικότητα της HDAC-2 [3]

[1] Livingston E et al. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:64-71.

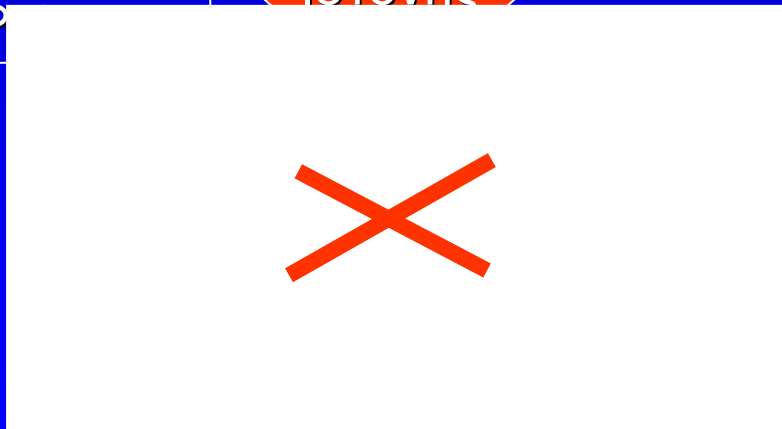
[2] Livingston E et al. Glucocorticoid receptor alpha to beta ratio in blood mononuclear cells is reduced in cigarette smokers. *J Allergy Clin* 2004; 114:1475-1478.

[3] Ito K et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15:1110-1112.

# Αντίσταση στα στεροειδή



Φλεγμονώδη γονίδια  
πχ IL-8, MMP



Κορτικοστεροειδή



Γλυκοκορτικοειδικός  
υποδοχέας



HDAC2

# Θεραπευτικές παρεμβάσεις

- Διακοπή καπνίσματος
- Φαρμακευτική αγωγή

# Διακοπή καπνίσματος

## Effects of Smoking Cessation on Lung Function and Airway Inflammation in Smokers with Asthma

Rekha Chaudhuri, Eric Livingston, Alex D. McMahon, Jane Lafferty, Iona Fraser, Mark Spears, Charles P. McSharry, and Nell C. Thomson

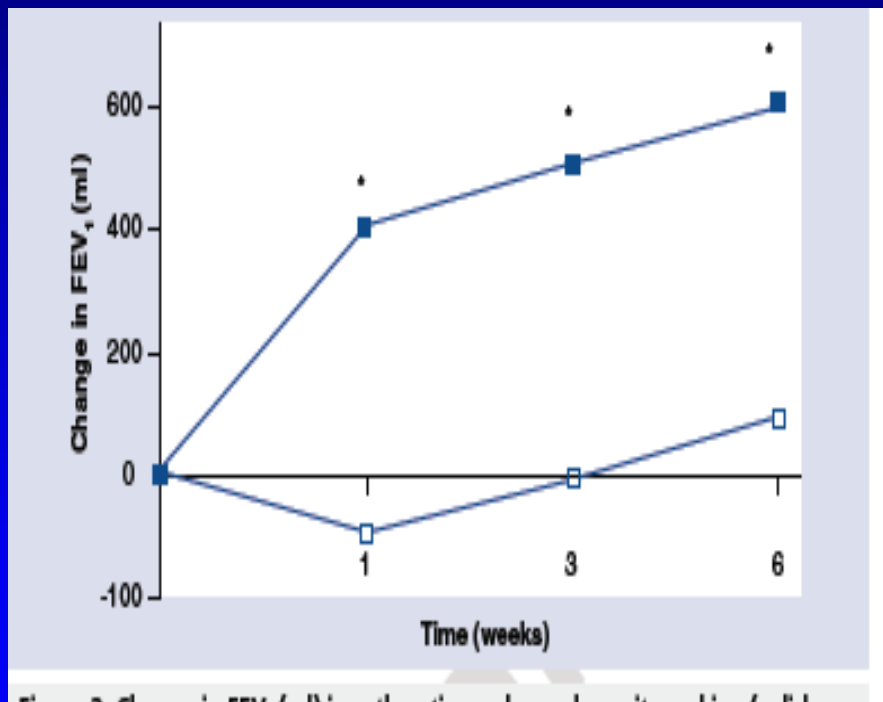


Figure 2. Change in FEV<sub>1</sub> (ml) over time in smokers with asthma.

|   | Continued Smoking Group<br>(n = 10) | Quit Smoking Group<br>(n = 10) |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| Induced sputum cell counts, median (IQR)          |                                     |                                |
| Total cell count × 10 <sup>6</sup>                | 3 (2-4)                             | 3 (2-4)                        |
| Neutrophils, %                                    | 49 (27-54)                          | 41 (27-68)                     |
| Eosinophils, %                                    | 2 (1-3)                             | 1 (1, 2)                       |
| Macrophages, %                                    | 44 (34-54)                          | 45 (25-65)                     |
| Lymphocytes, %                                    | 2 (1-3)                             | 1 (1-3)                        |
| Bronchial epithelial cells, %                     | 4 (2-5)                             | 5 (1-6)                        |
| Viability   | 84 (81-86)                          | 78 (72-88)                     |
| Sputum supernatant mediators, median (IQR)        |                                     |                                |
| IL-8, ng/ml                                       | 26 (25, 26)                         | 26 (25, 26)                    |
| MPO, ng/ml  | 124 (40-215)                        | 166 (63-200)                   |
| LTB <sub>4</sub> , pg/ml                          | 2783 (635-3875)                     | 757 (445-1862)                 |
| ECP, ng/ml  | 177 (60-562)                        | 102 (54-144)                   |
| Exhaled gases, mean (SD)                          |                                     |                                |
| Exhaled CO, ppm                                   | 23.5 (10.4)                         | 17.6 (6.6)                     |
| Exhaled NO, ppb                                   | 3.9 (1.9)                           | 7.6 (4.9)                      |
| Tests of corticosteroid responsiveness, mean (SD) |                                     |                                |
| Skin vasoconstrictor test score                   |                                     | 6.3 (2.5)                      |
| LP dexamethasone, lmax %                          | 45 (31)                             | 50 (43)                        |
| LP prednisolone, lmax %                           |                                     | 12 (31)                        |

# Βελτίωση του FEV<sub>1</sub>, της PEF, των συμπτωμάτων και της βαθμολογίας ελέγχου του άσθματος σε σχέση με την καπνιστική συνήθεια, μετά από συστηματική θεραπεία με στεροειδή

|   | Smokers with asthma |       | Ex-smokers with asthma |              | Never smokers with asthma |             |
|---|---------------------|-------|------------------------|--------------|---------------------------|-------------|
|   | (n = 14)            | p     | (n = 10)               | p            | (n = 26)                  | p           |
| FEV <sub>1</sub> prealbuterol, ml         | 47 (-148, 243)      | 0.605 | 143 (-223, 510)        | 0.386        | 237 (43, 431)             | <b>.019</b> |
| Morning PEF, L/m                          | 6.5 (-13, 26)       | 0.47  | 29.1 (2.3, 56)         | <b>0.04</b>  | 36.8 (11.4, 62)           | <b>.006</b> |
| Nighttime PEF, L/m                        | -14.3 (-45,16)      | 0.3   | 52.36 (26, 79)         | <b>0.003</b> | 30.3 (6.5, 54)            | <b>.015</b> |
| Daytime symptoms, diary card              | -0.33 (-3, 3)       | 0.8   | -1.6 (-5, 2)           | 0.33         | -2.7 (-5, -0.3)           | <b>.031</b> |
| Night symptoms, diary card                | 0.09 (-0.1, 0.3)    | 0.37  | -0.54 (-1, .04)        | <b>0.06</b>  | -0.3 (-0.5, -0)           | <b>.048</b> |
| Use of rescue medication, puffs per 24 hr | -8.3 (-2, 0.5)      | 0.211 | -0.51 (-1.5, .4)       | 0.243        | -1.3 (-2, -0.2)           | <b>.026</b> |
| Asthma control score                      | -0.05 (-0.7, 0.6)   | 0.865 | -0.61 (-1, 0.2)        | 0.108        | -0.72 (-1, -.3)           | <b>.004</b> |

Chauduri R, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Εισπνεόμενοι β2 αγωνιστές

- Οι ασθενείς με πολυμορφισμό του γονιδίου των β2-αδρενεργικών υποδοχέων και του γονότυπου 14 της αργινίνης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος

*Wang ZCC, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001*

- Οι ασθενείς με ομοζυγωτία για τον πολυμορφισμό αυτό παρουσιάζουν παρόξυνση όταν λαμβάνουν β2 αγωνιστές και έχουν μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία

*Palmer CAN et al, Thorax 2006*

*Wechsler ME et al, Am J Respir Crit Care Med 2006*

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Εισπνεόμενοι β2 αγωνιστές

- Υπάρχουν ενδείξεις μειωμένης έκφρασης β2 υποδοχέων στα περιφερικά λεμφοκύτταρα στους καπνιστές, που αποκαθίσταται με τη διακοπή του καπνίσματος και μικρότερη απάντηση στους β2 αγωνιστές των κυψελιδικών μακροφάγων

*Laustiola K, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1999*

*Hjemdahl PLK, et al. Brit J Pharm 1990*

- Οι β2 αγωνιστές αυξάνουν την έκφραση κυτταροκινών / τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν αυτή τη φλεγμονή, στους καπνιστές ασθματικούς όμως δεν υπάρχει το όφελος αυτό

*Johnston SL, et al Thorax 2009*

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Κορτικοστεροειδή

- Οι GR $\alpha$  ευθύνονται για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των κορτικοστεροειδών ενώ οι GR $\beta$  έχουν συσχετισθεί με τη φτωχή ανταπόκριση

*Ito K, et al. JACI 2006*

- Στους καπνιστές με άσθμα φαίνεται ν' αλλάζει η αναλογία  $\alpha$ : $\beta$  υποδοχέων στα περιφερικά μονοκύτταρα, οδηγώντας σε φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή

*Livingston E, et al, JACI 2004*

- Τα κυψελιδικά μακροφάγα έχουν μειωμένη ενεργοποίηση της HDAC όταν εκτίθενται σε καπνό

*Ito K, et al. FASEB 2001*

## ORIGINAL ARTICLE

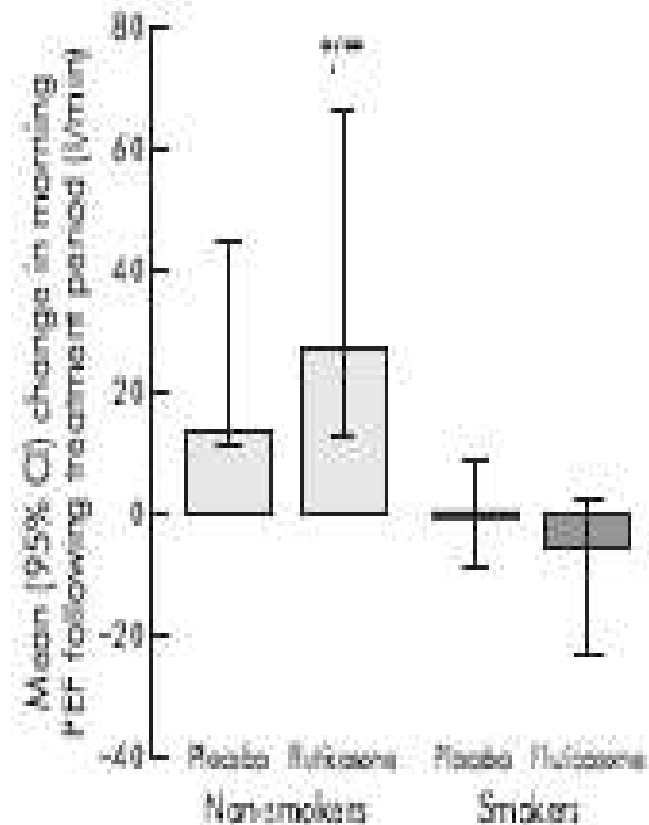
# Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma

G W Chalmers, K J Macleod, S A Little, L J Thomson, C P McSharry, N C Thomson

*Thorax* 2002;**57**:226–230

**Η πρώτη τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη σε καπνιστές ασθματικούς που δείχνει μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή**

**Results:** There was a significantly greater increase in mean morning PEF in non-smokers than in smokers following inhaled fluticasone (27 l/min v -5 l/min). Non-smokers had a statistically significant increase in mean morning PEF (27 l/min), mean forced expiratory volume in 1 second (0.17 l), and geometric mean PC<sub>20</sub> (2.6 doubling doses), and a significant decrease in the proportion of sputum eosinophils (-1.75%) after fluticasone compared with placebo. No significant changes were observed in the smoking asthmatic patients for any of these parameters.

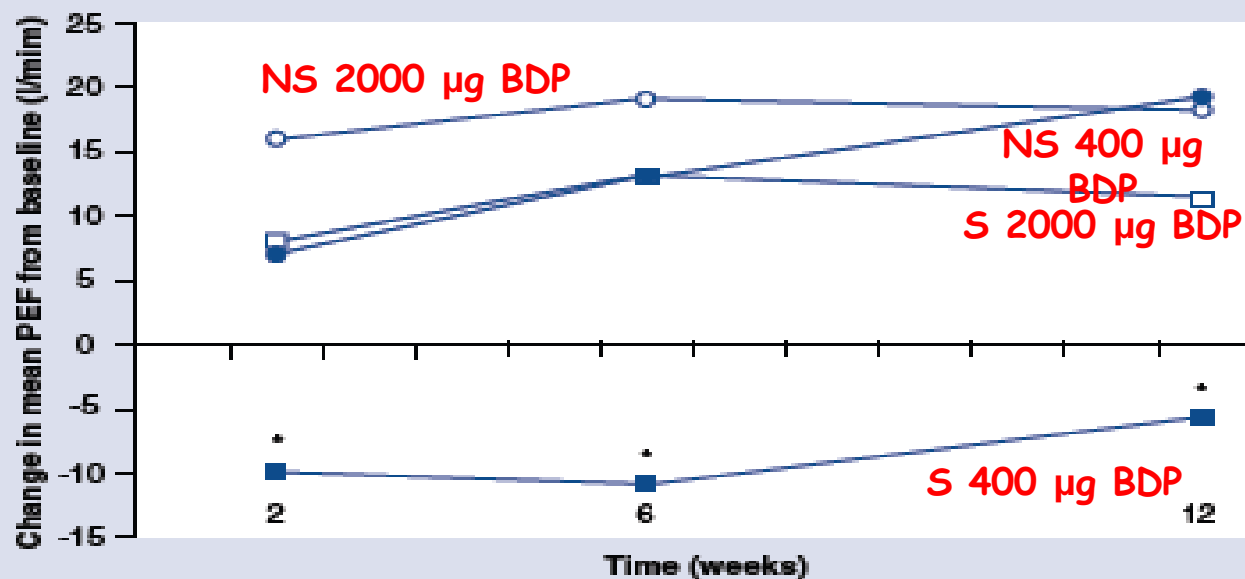


## ASTHMA

### Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma

J E M Tomlinson, A D McMahon, R Chaudhuri, J M Thompson, S F Wood, N C Thomson

*Thorax* 2005;60:282-287. doi: 10.1136/thx.2004.033688



**Figure 1.** Effect of low- and high-dose inhaled beclomethasone in smokers and nonsmokers with mild asthma. The different groups are represented as follows: solid circles: nonsmokers on 400 mcg beclomethasone (BDP); open circles: nonsmokers on 2000 mcg BDP; open box: smokers on 2000 mcg BDP; and solid box: smokers on 400 mcg BDP.

PEF: Peak expiratory flow.

Adapted with permission from [1].

**Μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με ICS  
Βελτίωση στις υψηλές δόσεις στους 3 μήνες**

# Θεραπευτικές παρεμβάσεις

- **Συνδυασμός LABA +ICS**

*Είναι πιο αποτελεσματικός στους καπνιστές  
ασθματικούς;*

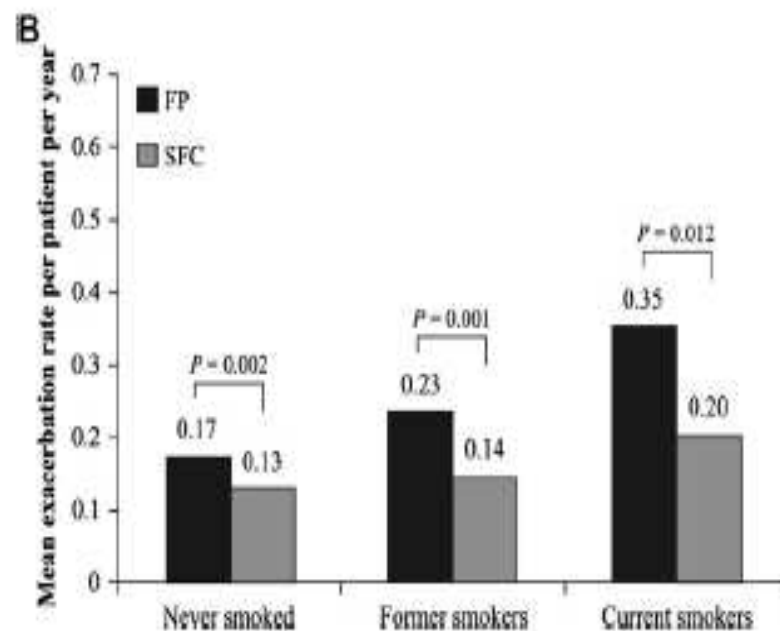
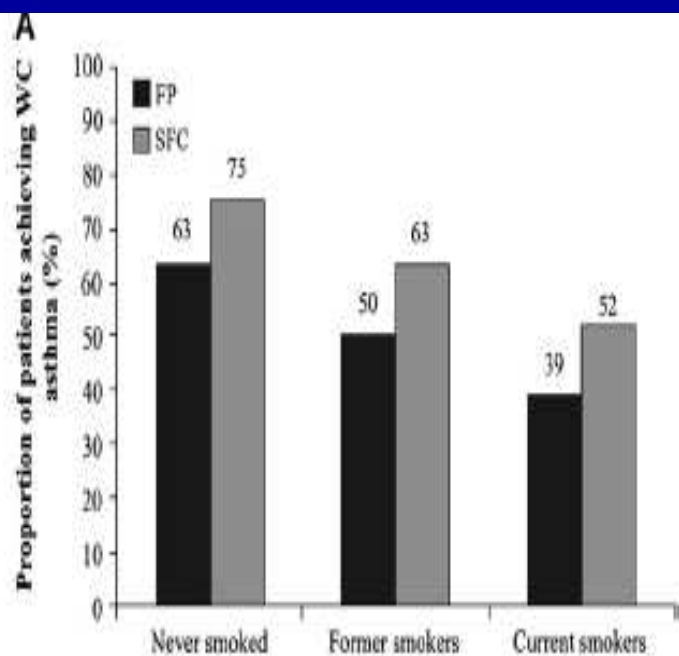
Οι LABA αυξάνουν την δραστικότητα των κορτικοειδών με πολλούς μηχανισμούς

- Βελτίωση της πυρηνικής μετακίνησης
- Αύξηση της δραστηριότητας της HDAC
- Μείωση της φλεγμονώδους έκφρασης κυτταροκινών

Johnston M, Proc Am Thorac Soc, 2004  
Nie M, et al, J Immunol 2005

## Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study

Søren E. Pedersen, MD, DMSc,<sup>a</sup> Eric D. Bateman, MD,<sup>b</sup> Jean Bousquet, MD,<sup>c</sup> William W. Busse, MD,<sup>d</sup> Sally Yoxall, MSc,<sup>e</sup> and Tim J. Clark, MD,<sup>f</sup> on behalf of the Gaining Optimal Asthma control Steering Committee and Investigators Kolding, Denmark, Cape Town, South Africa, Montpellier, France, Madison, Wis, and Greenford and London, United Kingdom



# CHEST<sup>®</sup>

Official publication of the American College of Chest Physicians



## FLUTICASONE/SALMETEROL COMBINATION CONFERS BENEFITS IN SMOKING ASTHMATICS

Karine L. Clearie, Lorna McKinlay, Peter A. Williamson and Brian J. Lipworth

*Chest*; Prepublished online June 2, 2011;  
DOI 10.1378/chest.11-0392

The online version of this article, along with updated information and services  
can be found online on the World Wide Web at:  
<http://chestjournal.chestpubs.org/content/early/2011/06/01/chest.11-0392>

**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: μεταβολή της βρογχικής  
υπεραντιδραστικότητας βάση του τεστ μεταχολίνης**

**Ο συνδυασμός φλουטיκαζόνης/σαλμετερόλης (SERETIDE)  
φαίνεται να υπερτερεί του διπλασιασμού της δόσης  
φλουטיκαζόνης στους καπνίζοντες ασθματικούς**

Clearie et al. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in smoking  
asthmatics. *Published online before print June 2, 2011, doi:*  
*10.1378/chest.11-0392*

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Ανταγωνιστές Λευκοτριενίων

- Συμπληρωματική θεραπεία για τον έλεγχο του άσθματος σε ασθενείς που δεν ελέγχονται καλά με τα εισπνεόμενα φάρμακα

*GINA Report: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)*

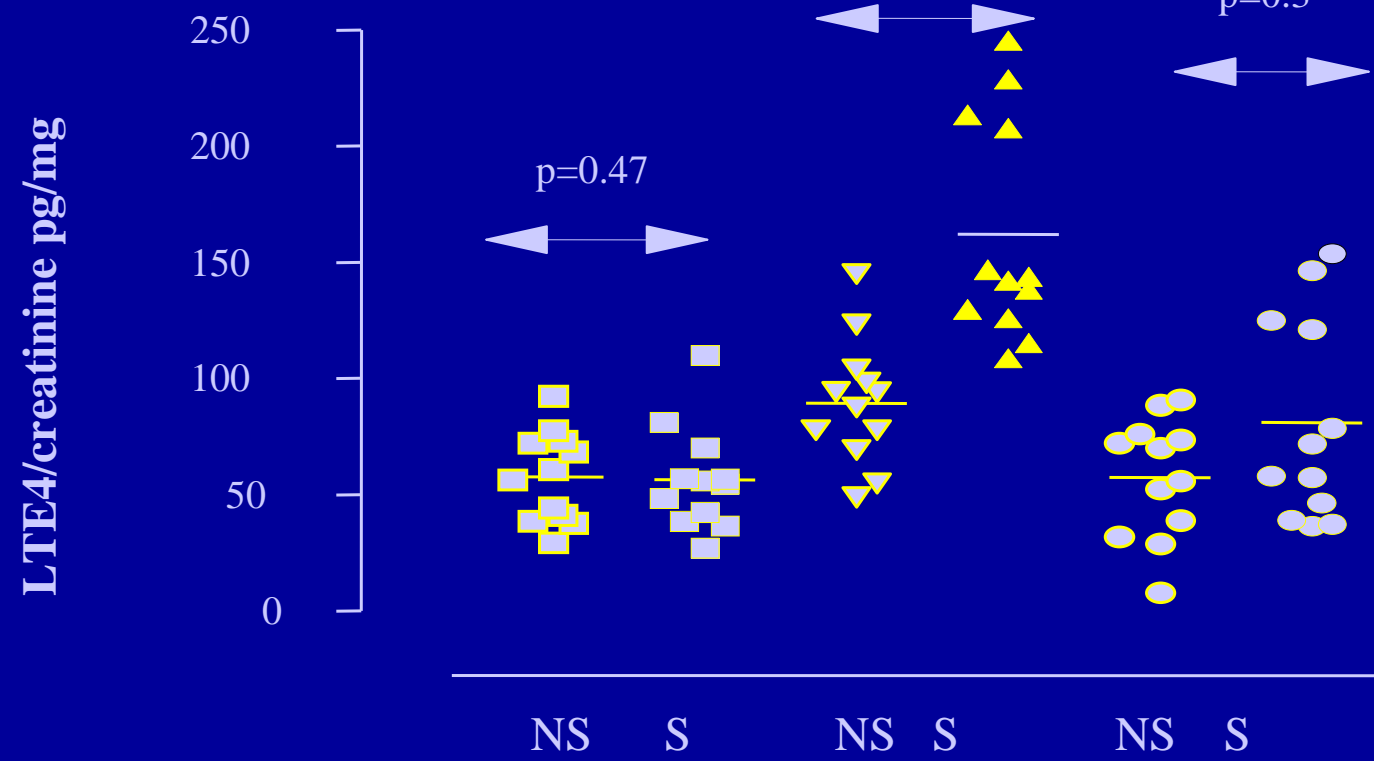
- Οι ασθενείς που καπνίζουν παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση λευκοτριενίων

*Fauler J et al, Eur J Clin Invest, 1997*

*Gaki E, Respir Med, 2007*

# LTE4 στα ούρα ασθενών με άσθμα - ΧΑΠ

## Η επίδραση του καπνίσματος



S=smokers

Φυσιολογικοί    Άσθμα    ΧΑΠ

# Ανταπόκριση στα ICS και LTRA σε καπνιστές ασθματικούς ασθενείς έναντι μη καπνιστών

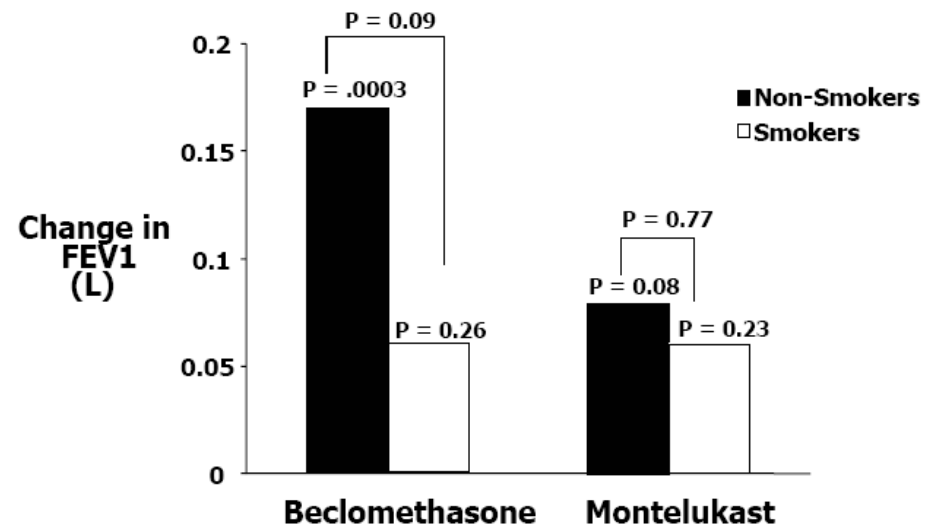
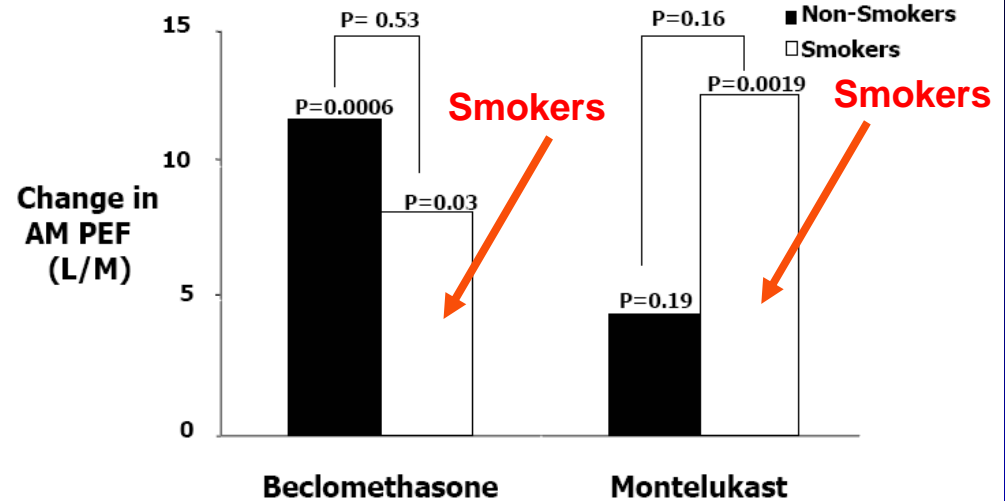
## Μελέτη SMOG

Beclomethasone vs.

Montelukast/cross-over

8 wk + 6 wk wash-out + 8 wk

Lazarus SC, et al. AJRCCM 2007



# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων

- Δεν υπάρχουν μελέτες σε αμιγείς ασθενείς με άσθμα
- Μια μόνο τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων εξετάζει ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά άσθματος και ΧΑΠ
- Αποτελέσματα:
  - α) Βελτίωση της πνευμονικής λειτουργικότητας
  - β) Μείωση της χρήσης φαρμάκου για ανακούφιση

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Θεοφυλλίνη

- Συμπληρωματική θεραπεία για τον έλεγχο του άσθματος σε ασθενείς που δεν ελέγχονται καλά με τα εισπνεόμενα φάρμακα

*GINA Report: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)*

- Δρα κυρίως βρογχοδιασταλτικά, αναστέλλοντας τις φωσφωδιεστεράσες του cAMP

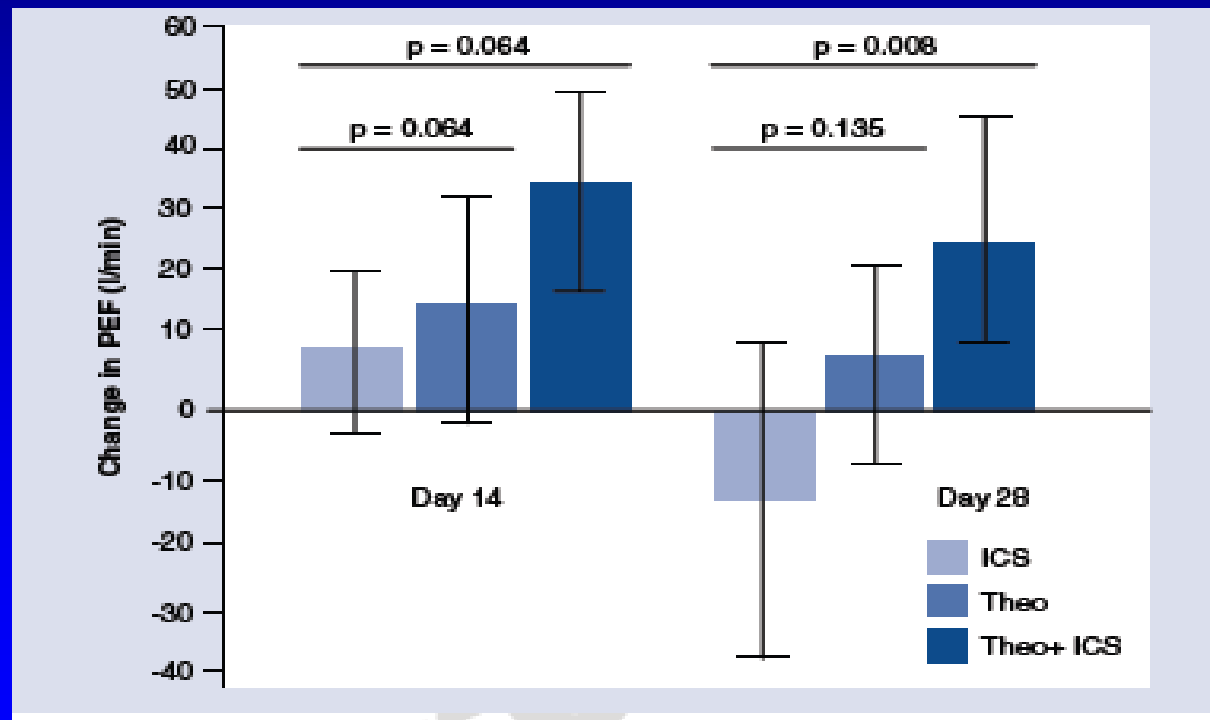
*Cosio BG, et al, ERJ 2009*

- Αντιφλεγμονώδης και ανοσοτροποποιητική δράση
  - Μειώνει την όψιμη αλλεργική αντίδραση
  - Μειώνει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων
  - Μειώνει την επιβίωση των ηωσινόφιλων μέσω της IL-5 και τα επίπεδα της ECP
  - Αυξάνει τα επίπεδα της IL-10 στα περιφερικά μονοκύτταρα

*Markham A, et al, Drugs 1998*

# Θεοφυλλίνη: αποκατάσταση της ευαισθησίας στα στεροειδή

Η προσθήκη χαμηλής δόσης θεοφυλλίνης από το στόμα έχει δείξει να αποκαθιστά εν μέρει την ενεργοποίηση της HDAC και κατά συνέπεια την ανταπόκριση στα στεροειδή



Ito K et al, Am J Respir Crit Care Med, 2002

# Τρέχουσες Θεραπευτικές παρεμβάσεις

## Anti-IgE Θεραπεία

Το κάπνισμα τροποποιεί την ανοσολογική απάντηση:

Μειώνει την Th2 απόκριση

Mishra NC, et al, J Immunol, 2008

Τροποποιεί την συμπεριφορά των μαστοκυττάρων

Mortaz E, et al, Clin Exper Allergy, 2009

Τροποποιεί την εξέλιξη της αλλεργικής κυψελιδίτιδας

Blanchet MR, et al, Am J Respir Crit Care Med, 2002

Αυξάνει τη συνολική IgE

Gergen PJ, et al, JACI, 2009

# Προτεινόμενες νέες θεραπείες για το άσθμα σε καπνιστές

- Μακράς διάρκειας β2 διεγέρτες

Σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

- Θεοφυλλίνη
- Νέοι αγωνιστές γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων
- Εκλεκτικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 4
- Ανταγωνιστές μεσολαβητών

Ανταγωνιστές λευκοτριενίων

Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης H1

Αποκλεισμός IL-2

Ανταγωνιστές TNF-α, LTB4 ή IL-8

- Άλλες αντιφλεγμονώδεις θεραπείες

IFN-α

Αγωνιστές IL-10

Αναστολείς MAPK

Αναστολείς NF-κβ

Μακρολίδες

Αναστολείς επαγωγικού NO

Αντιοξειδωτικά

# Προτεινόμενες νέες θεραπείες για το άσθμα σε καπνιστές

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης -4

Cilomilast

Roflumilast

Έχουν αποδεδειγμένη ανοσοτροποποιητική δράση στο άσθμα και στη ΧΑΠ

*Lipworth BJ. Lancet, 2005*

Η ροφλουμιλάστη έχει δείξει κάποια μικρή βρογχοδιασταλτική δράση σε μελέτες μη καπνιστών ασθματικών και σε ασθενείς με ΧΑΠ. Δεν υπάρχουν μελέτες σε καπνιστές ασθματικούς

*Calverley PMA, et al, Lancet 2009*

*Fabbri LM et al, Lancet 2009*

Πιθανή θεραπεία συνδυασμού με τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής για το άσθμα

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

**Αναστολείς PI3Kδ** (Φωσφοινοσιτιδική κινάση 3)  
(υποτύπος p110δ)

Η οικογένεια της PI3Kδ παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή

- Εμπλέκεται στον έλεγχο της αύξησης, της διαφοροποίησης και της έκφρασης φλεγμονωδών γονιδίων
- Ενεργοποιεί την HDAC
- Οι αναστολείς της ίσως να αποτελούν μια χρήσιμη εναλλακτική θεραπεία στους ασθματικούς καπνιστές

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

## Αγωνιστές PPAR $\gamma$

Πυρηνικός ορμονικός υποδοχέας

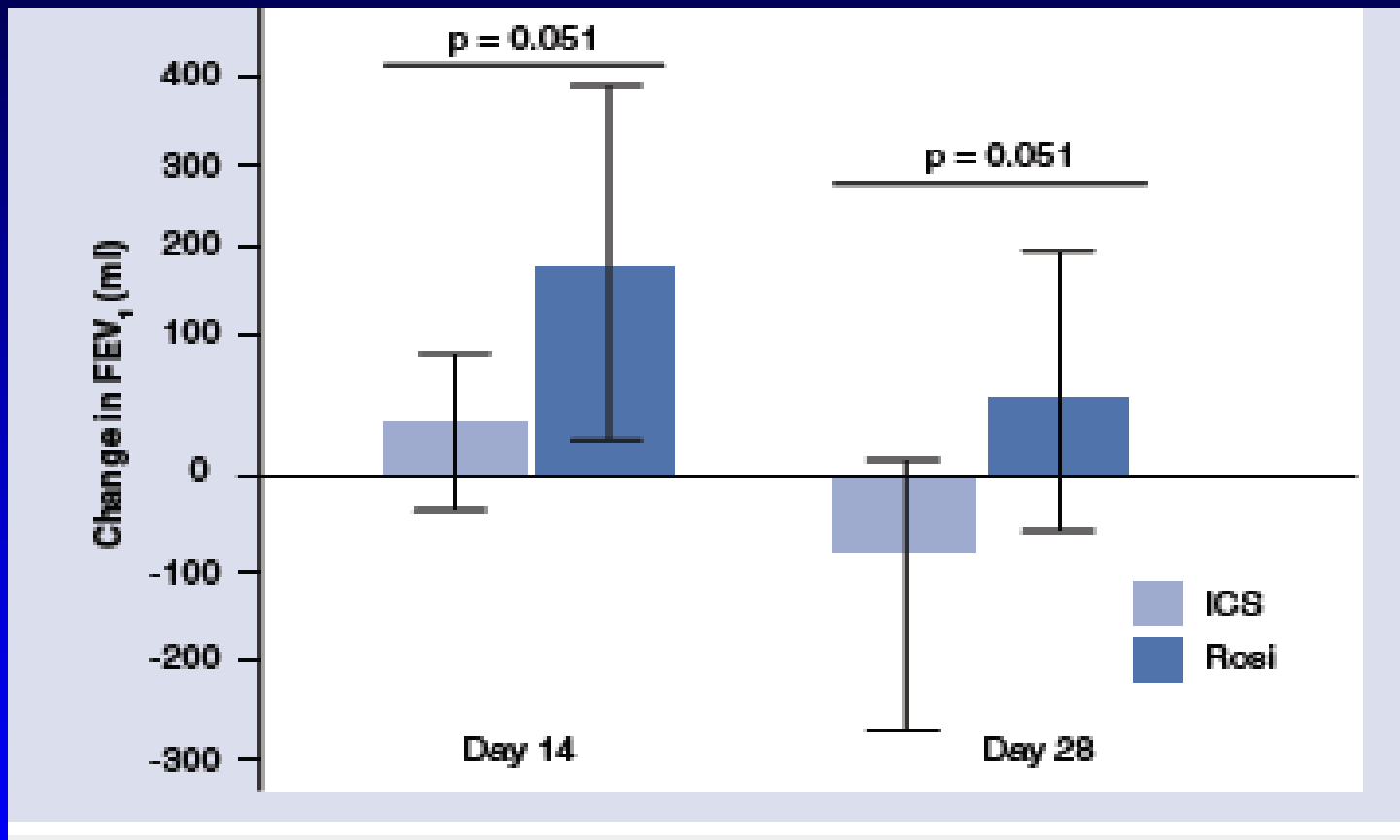
Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$

Αποτελεί μέρος της φυσικής ανοσίας με συμμετοχή στη λύση της φλεγμονής - οι αγωνιστές του έχουν αντιφλεγμονώδη δράση

*Spears M, et al, Clin Exper Allergy, 2006*

Τα σκευάσματα που δοκιμάζονται (thiazolidinedione rosiglitazone) έχουν πιθανές συστηματικές δράσεις/παρενέργειες ανάλογες των κορτικοειδών

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες



*Spears M, et al, Clin Exper Allergy, 2006*

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

## Στατίνες

Έχουν πλειοτρόπο αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση και θα μπορούσαν να ωφελήσουν καπνιστές με άσθμα

Hothersall E, et al, Thorax 2006

Αναδρομικές μελέτες δείχνουν επιβράδυνση της έκπτωσης του FEV1 σε καπνιστές, μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, των εισαγωγών στο νοσοκομείο και της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ

Soyseth V, et al, ERJ 2007

Frost FJ, et al, Chest 2007

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

## Μακρολίδες

Έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση

- Καταστολή της παραγωγής *IL-6*, *IL-8*, *TH2* απάντησης
- Τροποποίηση της σηματοδότησης *MAPK*
- Μικρότερη αναγκαιότητα για κορτικοειδή;

Το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο βακτηριδιακό φορτίο στους κατώτερους αεραγωγούς

*Χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών στους καπνιστές ασθματικούς:  
(Mycoplasma, Chlamydia pneumonia)*

*Μελέτες σε εξέλιξη με την αζιθρομυκίνη σε καπνιστές ασθματικούς*

Macrolides for chronic asthma,  
[www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)

# Νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

## Αντιοξειδωτικά

Ψωχά αποτελέσματα από τις μελέτες στη ΧΑΠ.

## Βιταμίνη D

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος ασθματικών ασθενών με αντίσταση στα στεροειδή ανέκτησαν την ευαισθησία στα κορτικοστεροειδή μετά από χορήγηση βιταμίνης D από το στόμα για λίγες εβδομάδες

*Xystrakis E, et al. J Clin Invest 2006*

# Συνοψίζοντας..

- Οι ασθματικοί καπνιστές έχουν χειρότερο έλεγχο της νόσου συγκριτικά με τους μη καπνιστές
- Οι ασθματικοί καπνιστές έχουν ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας συγκριτικά με τους μη καπνιστές
- Το κάπνισμα τροποποιεί τη φλεγμονή του άσθματος
- Η διακοπή του καπνίσματος πρέπει να είναι η πρώτη θεραπευτική μας παρέμβαση
- Το κάπνισμα αλλάζει τη θεραπευτική ανταπόκριση του άσθματος
- Δεν είναι σαφές αν η διακοπή του καπνίσματος αποκαθιστά την ανταπόκριση στα στεροειδή
- Είναι σαφές πως απαιτούνται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε αυτή την ομάδα ασθενών



*Ευχαριστώ για την προσοχή σας!*