

Astma põletikuvastase ravi tulevikuvõimalused

Kombinatsioonravi inhaleeritavate glükokortikosteroidide (GKS) ja pikatoimeliste β_2 -agonistidega on efektiivne, turvaline ja suhteliselt odav (1). Probleemideks on aga puudulik kontroll astma üle (2, 3) ja ravi väga raske astma korral (5–10% astmahaigetest) (4). Uuenduste peamiseks sihiks astma ravis ongi väga raskete astmavormide ravi ja GKS-resistentse astma ravi. Idee faasis on kerge-keskmise raskusega astma kuratiivne ravi ehk väljaravimine (1).

Uued põletikuvastased toimeklassid astma ravis on kinaaside inhibiitorid, peroksüsoomi proliferaatori aktiveeritud retseptor γ (PPAR γ) agonistid, fosfodiesterasaaside (PDE) inhibiitorid, adhesioonimolekulide blokaatorid ja mittesteroidsed GKS retseptoriagonistid.

Tuumafaktor kapp-B (NF- κ B) kinaasi 2 (IKK2/IKK β) inhibiitorid blokeerivad NF- κ B põletikulist aktivatsiooni ning vähendavad GKS-resistentsust (5), probleemiks on nende kasutamisel loomuliku immunitedi supressioon. Transkriptsiooni kofaktori P38 MAP kinaasi α ja β inhibiitorid aktiveerivad GATA3 siduvat proteiini, mis reguleerib Th2 diferentseerumist ja Th2 tsütokiinide ekspressiooni, ja matkivad GKS-i toimet (6, 7).

Fosfoinositiid-3-kinaasi (PI3K)- δ (8) inhibiitorid vähendavad põletikumediaatorite geeniekspressiooni ja GKS-resistentsust, tõstes histooni deatsetülaasi 2 (HDAC2) aktiivsust (8, 9). Nõrk, kuid selektiivne PI3K- δ inhibiitor on ka teofülliin; samas on loomisel teofüllini derivaadid, millel puudub PDE inhibeeriv toime (1).

PPAR- γ agonist rosiglitason inhibeerib tsütokiinide vabanemist monotsüütidest, stimuleerib T-lümfotsüütide apoptoosi (10),

parandab kopsufunktsiooni suitsetavatel GKS-resistentsetel astmaatikutel (11) ja allergilistel astmaatikutel (12).

Adhesioonimolekulide blokaadi idee on blokeerida retseptorid, mis vahendavad põletikurakkude adhesiooni. VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ integriini) madalmolekulaarsed inhibiitorid pärsivad eosinofiilide ja T-rakkude adhesiooni (13). Panselektiivne selektiivne (E, P ja L) inhibiitor bimosiamoos annab mõningast efekti allergeeniga provokatsiooni järel (14).

PDE4 inhibiitoritel on lai põletikuvastaste toimete spekter, nad pärsivad nuumrakkude, T-rakkude, eosinofiilide, silelihasrakkude, bronhiepiteelrakkude ja närvirakkude talitlust (15). Roflumilast inhibeerib allergeenist indutseeritud astmahoogu (16). Põletikuvastased toimed on seejuures vahendatud isoensüümi PDE4B kaudu, kuid kõrvaltoimed (iiveldus, kõhulahtisus, peavalu) PDE4D kaudu. Samas puudub selektiivsetel PDE4B inhibiitoritel PDE4D põletikuvastane efekt T-lümfotsüütidele (17).

Kõikide GKSide (ka inhaleeritavate) süsteemseid kõrvaltoimeid on püütud vähendada biosaadavuse reduktsiooni, suu-neelu depositsiooni ja kopsudest imendumise vähendamise ning süsteemse komponendi kiire inaktivatsiooni abil. Nn dissotsieeritud GKSil on kõrvaltoimed vahendatud GKS retseptori (GR) seondumisega DNAGA ja vastavate geenide transaktivatsiooniga, põletikuvastased toimed aga rohkem mittegenoomiliselt transkriptsioonifaktorite transsupressiooniga (1, 18, 19). Mitmed mittesteroidsed GR agonistid (AL-438, ZK-216438) on kliiniliste uuringute järgus. Kuna osa põletikuvastaseid toimeid avaldub põletikuvastaste geenide transaktivatsiooniga DNA-l, ei tarvitse GR agonistide, näiteks maprakorati

(BOL-303242-X) efekt olla võrreldav GKSide omaga, sest GR agonistid on olemuselt pigem histooni deatsetülaasi 2 (HDAC2) aktivaatorid (1).

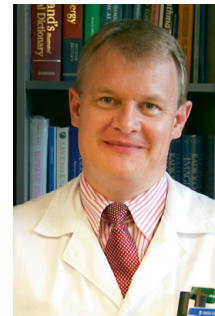
Lisaks eeltoodule otsitakse astma raviks uusi perspektiive veel mitmetest muudest suundadest: nuumraku inhibiitorid (c-KIT retseptoril (CD117) töötav tüvirakkude faktor (SCF) (20), c-KIT ja PDGF retseptoreid blokeeriv türosiini kinaasi inhibiitor masitiniib (21)), põrna türosiini kinaasi (Syk kinaasi) inhibiitorid (22), uued anti-IgE-antikehad (Lumiliximab, mis seob Fc ϵ RII), allergeenispetsiifiline immunoteraapia (23–27), reguloorsete T-rakkude (Treg) mõjutamine (28–30), dendriitrakkude mõjutamine (31, 32), prostaglandiin D2 (PGD2)–DP2 (CRTH2) retseptorantagonism (1) ning tsütokiinide ja kemokiinide moduleerimine (1, 33–35).

Lõpetuseks võib üsna kindlalt väita, et üksikute mediaatorite pärssimine ei saa kunagi olla monoteraapiana piisavalt tõhus. Vaatamata suurele hulga erinevatele suundadele ravimiotsingutes ei ole kuratiivne perspektiiv võimalik enne astma geneetiliste ja molekulaarsete mehhanismide senisest veelgi paremat mõistmist, nagu ei ole ka individualiseeritud ravi võimalik ilma astma senisest põhjalikuma bioloogilistel ja geneetilistel markeritel põhineva profileerimiseta.

ALLIKAD

1. Barnes PJ. New therapies for asthma: is there any progress? *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:335–43.
2. Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:817–22.
3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
4. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14–21.
5. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF- κ B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:17–26.
6. Maneechotesuwan K, Xin Y, Ito K, et al. Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J Immunol* 2007;178:2491–8.

7. Manechotesuwan K, Yao X, Ito K, et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. *PLoS Med* 2009;6:e1000076.
8. Rommel C, Camps M, Ji H. PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat Rev Immunol* 2007;7:191–201.
9. Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:542–8.
10. Belvisi MG, Hele DJ, Birrell MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2006;533:101–9.
11. Oh SH, Park SM, Lee YH, et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene polymorphisms with the development of asthma. *Respir Med* 2009;103:1020–4.
12. Richards DB, Bareille P, Lindo EL, et al. Treatment with a peroxisomal proliferator activated receptor gamma agonist has a modest effect in the allergen challenge model in asthma: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010;104:668–74.
13. Singh J, Adams S, Carter MB, et al. Rational design of potent and selective VLA-4 inhibitors and their utility in the treatment of asthma. *Curr Top Med Chem* 2004;4:1497–507.
14. Beeh KM, Beier J, Meyer M, et al. Bimosiamose, an inhaled small-molecule pan-selectin antagonist, attenuates late asthmatic reactions following allergen challenge in mild asthmatics: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical cross-over-trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:233–41.
15. Fan Chung K. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2006;533:110–7.
16. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006;61:72–8.
17. Peter D, Jin SL, Conti M, et al. Differential expression and function of phosphodiesterase 4 (PDE4) subtypes in human primary CD4+ T cells: predominant role of PDE4D. *J Immunol* 2007;178:4820–31.
18. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245–54.
19. Schacke H, Schottelius A, Docke WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:227–32.
20. Reber L, Da Silva CA, Frossard N. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:327–40.
21. Humbert M, de Blay F, Garcia G, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64:1194–201.
22. Denyer J, Patel V. Syk kinase inhibitors in allergic diseases. *Drug News Perspect* 2009;22:146–50.
23. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570–9.
24. Dimov VV, Stokes JR, Casale TB. Immunomodulators in asthma therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:475–83.
25. Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet LP, et al. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:15–20.
26. Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:471–84.
27. Nguyen TH, Stokes JR, Casale TB. Future forms of immunotherapy and immunomodulators in allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:343–65.
28. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clin Exp Allergy* 2009;39:626–39.
29. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009;119:387–98.
30. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116:146–55.
31. Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function. *J Clin Invest* 2006;116:2935–44.
32. Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function. *J Clin Invest* 2007;117:464–72.
33. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1108–11.
34. Hansbro NG, Horvat JC, Wark PA, et al. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions. *Pharmacol Ther* 2008;117:313–53.
35. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549–58.



Alan Altraja
TÜ kopsukliinik
alan.altraja@
ut.ee

Antihüpertensiivse ravi tulemused Soome üldarstipraktikas

Pooltel Soome meestest ja kolmandikul naistest vanuses 35–64 aastat esineb arteriaalne hüpertensioon. Kuigi alates 1984. aastast on Soome rahvastikus keskmised vererõhuväärtused pidevalt vähenenud, on need võrreldes teiste maadega siiski kõrgemad.

Turu Ülikooli teadlased korraldasid 2006. aastal uuringu, kus 714 vererõhuravi saaval patsiendil mõõdeti tervisekeskuse külastuse ajal vererõhku ja vere LDL-kolesterooli taset ning paluti täita küsimustik oma haigust ja eluviisi puudutavate ajaolude kohta. Tule-

muste analüüsil ilmnes, et keskmise RR oli meestel 146/89 mm Hg ja naistel 148,3/86,8 mm Hg ning ravitutest ainult 25%-l naistest ja 23%-l meestest saavutati soovitatavad vererõhu väärtused. Niisamuti oli 30,7%-l naistest ja 31%-l meestest LDL-kolesterooli väärtused alla soovitatud 2,5 mmol/l piiri.

Ravitutest 34,6% kasutas üht, 38,5% kaht ja 27,9% kolme vererõhuravimit. Sagedasemad ravimikombinatsioonid 2 preparaadi kasutajatel olid ACE inhibiitor või ARB koos diureetikumiga ja 3 ravimi kasutamise korral ACE inhibiitor või ARB, lisaks beetablokaator ning diureetikum. Autorid märgivad, et alates 2002. aastast

on rahvastikus vererõhu languse tendents aeglustunud, kuigi elanike soolatarbimine väheneb pidevalt. Samas suureneb teiste riskitegurite osakaal: enam on ülekaalulisi, suurenenud on alkoholitarbimine ning suitsetavate naiste hulk (ligi 20%). Kuna arteriaalse hüpertensiooni ravi Soome üldarstipraktikas ei ole piisavalt tulemuslik, peavad autorid lisaks farmakoteraapia tõhustamisele ning suuremate ravimiannuste kasutamisele vajalikuks pöörata enam tähelepanu haigete eluviisi ja toitumisharjumuste korrigeerimisele.

ALLIKAS

Varis J, et al. Both hypertensive men and women are inadequately treated in Finnish general practice. *J Am Soc Hypertension* 2011;5:31–8.