

Received: 2009.07.09
Accepted: 2009.12.07
Published: 2009.12.16

Beta-blokery i statyny w astmie

Beta-blockers and statins in the context of asthma

Joanna Pawlak, Ziemowit Ziętkowski, Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych USK w Białymstoku

Streszczenie

Astma jest chorobą o złożonej patogenezie i różnorodnym obrazie klinicznym, u podłoża której leży toczący się w drogach oddechowych proces zapalny. W patogenezę tej choroby zaangażowanych jest wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych.

Podstawowa strategia leczenia astmy opiera się na przewlekłym stosowaniu glikokortykosteroidów wziewnych (silny wpływ przeciwzapalny) i agonistów receptora β_2 (działanie rozszerzające oskrzela).

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono ocenie wpływu innych leków na mechanizmy mające znaczenie w rozwoju tej choroby. Wśród tych leków znalazły się między innymi antagoniści receptorów β (beta-blokery) oraz statyny.

Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań wielu badaczy sugeruje, iż niektóre β -blokery stosowane przewlekłe, szczególnie w aspekcie wpływu na farmakodynamikę receptorów β w oskrzelach oraz statyny, ze względu na działanie przeciwzapalne oraz immunomodulujące, mogą być przydatne w leczeniu astmy.

Słowa kluczowe:

astma • beta-blokery • statyny

Summary

Asthma is a disease with a complex pathogenesis and differentiated clinical picture with airway inflammation in its background. Many cells and cell-released substances are engaged in the course of the disease. The basic treatment strategy in asthma is based on chronic administration of inhaled glucocorticosteroids (with a strong anti-inflammatory effect) and beta₂-adrenoreceptor agonists (bronchodilatory effect). Much attention has been recently paid to the effects of other medicines on mechanisms important in the pathogenesis of asthma, including beta-blockers and statins. Many researchers have suggested a potentially useful role of some beta-blockers in chronic asthma therapy, particularly considering their effect on the pharmacodynamics of beta receptors in the bronchi. Moreover, statins, due to their anti-inflammatory and immunomodulatory effects, can also be useful in the management of asthma.

Key words:

asthma • beta-blockers • statins

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=900677>

Word count:

3835

Tables:

1

Figures:

1

References:

75

Adres autorki: dr Joanna Pawlak, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych USK, Białystok, ul. Waszyngtona 18/75, 15-274 Białystok; e-mail: asiapaw@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **CD40** – ligand antygeny CD40L, stymuluje proliferację limfocytów B i T oraz wydzielanie immunoglobulin i cytokin; **CD40L** – antygen różnicowania komórkowego obecny na powierzchni limfocytów T oraz na aktywowanych płytkach krwi; **chemokiny** – pełnią rolę miejscowych chemoatraktantów i czynników (CC,CXC) pobudzających komórki; **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **ECP** – eozynofilowe białko kationowe (eosinophil cationic protein); **GM-CSF** – czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **IFN- α** – interferon alfa (interferone α); **IL** – interleukina; **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemotactic protein 1); **Myszy (OVA)** – myszy uczulone stosowaniem owoalbuminy; **OVA** – owoalbumina, jeden z głównych alergenów białka jaja kurzego (ovalbumin); **TGF- β 1** – transformujący czynnik wzrostu typu beta (transforming growth factor beta 1); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu, odpowiada za zwiększenie ekspresji naczyniowych cząsteczek przylegania, które powodują rekrutację z krwi eozynofili i innych komórek zapalnych (tumour necrosis factor alfa); **VCAM-1** – pierwsza cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna (vascular cell adhesion molecule 1).

WSTEP

Astma jest chorobą o złożonej patogenezie i różnorodnym obrazie klinicznym [12]. U jej podłoża leży toczący się w drogach oddechowych proces zapalny [10,18,66], który prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, nasilenia objawów oraz zmian morfologicznych w dolnych drogach oddechowych [10,15,18].

W procesie zapalnym toczącym się w oskrzelach uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Istotną rolę przypisuje się m.in. mastocytom uwalniającym mediatory powodujące skurcz mięśni gładkich oskrzeli (histamina, leukotrieny cysteinylowe, prostaglandyna D2), eozynofilom uwalniającym białka zasadowe, które mogą uszkadzać komórki nabłonka dróg oddechowych, limfocytom T będącym źródłem licznych cytokin, makrofagom uwalniającym mediatory zapalne i cytokiny, które nasilają odpowiedź zapalną oraz neutrofilom. Do cytokin, które odgrywają istotną rolę w patogenezie astmy należą: IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-13 oraz GM-CSF [10].

Efektom powyższych zdarzeń, oprócz następstw czynnościowych, są zmiany strukturalne w obrębie oskrzeli (tzw. remodeling), co objawia się włóknieniem podnabłonkowym, przerostem i rozrostem mięśni gładkich dróg oddechowych, proliferacją naczyń krwionośnych oraz nadmiernym wydzielaniem śluzu, wskutek zwiększenia liczby zarówno komórek kubkowych w nabłonku dróg oddechowych, jak i komórek podśluzówkowych [10]. Wydaje się, że szczególną rolę w tym procesie odgrywają komórki mięśni gładkich oskrzeli (KMGO) oraz formowanie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) [6,9,57]. W wyniku zmiany fenotypu KMGO (pod wpływem m.in. cytokin) dochodzi nie tylko do przerostu, rozrostu i migracji tych komórek, ale również do wytwarzania przez nie różnych czynników promujących zarówno stan zapalny jak i angiogenezę [9,17,57]. Ponadto wykazano, iż w procesie przebudowy ściany oskrzeli istotne znaczenie mają zmiany zachodzące w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej (MZ). Fibroblasty, wchodzące w skład MZ, zmieniają swój fenotyp (podobnie jak KMGO), co objawia się ich wzmożoną

proliferacją, zdolnością do kurczenia się oraz wytwarzania aktywnych substancji. Skutkuje to nasileniem procesu zapalnego, przebudową MZ oraz pogrubieniem błony podstawnej w obrębie oskrzeli [57].

Następstwem powyższych zdarzeń jest zwiększenie grubości ściany oskrzeli z towarzyszącym zmniejszeniem ich średnicy, co prowadzi ostatecznie do stałego upośledzenia przepływu powietrza, utrzymującej się nadreaktywności oskrzeli z niedostateczną reakcją na standardowe leczenie [57].

Ze względu na tak złożony mechanizm patogenetyczny, przez niektórych ekspertów astma jest rozważana jako zespół objawów, a nie pojedyncza jednostka chorobowa [62,72].

Charakter zapalenia dróg oddechowych jest podobny we wszystkich postaciach astmy (alergiczej, niealergiczej, aspirynowej) oraz we wszystkich grupach wiekowych [10].

Podstawowymi lekami ograniczającymi proces zapalny i tym samym kontrolującymi przebieg astmy oraz poprawiającymi jakość życia chorych są glikokortykosteroidy stosowane zwykle w postaci wziewnej w połączeniu z agonistami receptora beta2 (β 2) [10,34]. Niestety, prawie 10% pacjentów chorujących na astmę nie reaguje na standardowe leczenie [36]. Niektórzy badacze na podstawie wyników badań doświadczalnych sugerują, iż czynniki prozapalne, takie jak IL-1, IL-13 i TNF- α znacznie osłabiają odpowiedź na agonistów receptorów β 2 przez zmniejszenie wytwarzania cykazy adenylowej oraz cAMP [67,71,73]. Wskazuje to, że korzystne może być jednocześnie stosowanie glikokortykosteroidów i długo działających β 2-mimetyków celem optymalizacji leczenia astmy.

Wśród chorych na astmę znajduje się znaczna grupa pacjentów wymagająca leczenia współistniejących chorób sercowo-naczyniowych (m.in. choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca) oraz zaburzeń lipidowych [40]. Ze względu na konflikt występujący w farmakoterapii astmy i chorób układu krążenia, jest to grupa pacjentów stanowiąca szczególne wyzwanie dla lekarza.

Stosowanie agonistów receptora β_2 w leczeniu astmy ze współistniejącą chorobą serca wiąże się bowiem ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak ostry zespół wieńcowy, zaostrzenie niewydolności serca, zatrzymanie czynności serca czy nagła śmierć sercowa [19]. Jest to następstwem przyspieszenia czynności serca, zwiększenia predyspozycji do arytmii, zwiększenia kurczliwości mięśnia sercowego, spadku oporu obwodowego oraz stężenia potasu we krwi [19,44,65]. Wskazuje to na konieczność szczególnie rozważnego stosowania powyższych leków u tych chorych [65].

Do leków powszechnie stosowanych w terapii chorób sercowo-naczyniowych należą m.in. antagoniści receptorów beta (beta-blokery) i statyny. Uważa się, że zastosowanie beta-blokerów u chorych na astmę jest kontrowersyjne i wymaga szczególnej ostrożności. Statyny, będące lekami hipolipemizującymi, wykazują również dodatkowe działania określane jako plejotropowe (pozalipidowe) [7,42]. W ostatnich latach tym dwóm grupom leków poświęcono wiele uwagi, nie tylko ze względu na korzyści w terapii schorzeń sercowo-naczyniowych, ale również, co ciekawe, jako lekami mogącym znaleźć zastosowanie w terapii chorób dolnych dróg oddechowych, takich jak astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc [5,28,35,42,60].

W związku z powyższym w naszej pracy staraliśmy się przedstawić wpływ beta-blokerów i statyn na procesy patofizjologiczne leżące u podłoża astmy oraz na przebieg tej choroby.

BETA-BLOKERY (BB)

Stosowanie BB ma istotne znaczenie w leczeniu pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, zwłaszcza tych z chorobą wieńcową i niewydolnością serca [5,52].

Niestety w przypadku współistniejącej astmy stosowanie wymienionej grupy leków może nasilać skurcz oskrzeli [5,52]. Dominuje pogląd, iż należy sięgać po nie ostrożnie, starannie analizując stan chorego. Skurcz oskrzeli występuje częściej w przypadku zastosowania niselektywnych (niekardioselektywnych) BB w porównaniu z selektywnymi (kardioselektywnymi) antagonistami receptora β_1 [5] (tab.1). Z tego powodu wpływ poszczególnych BB na przebieg astmy może być odmienny, zależny od stopnia powinowactwa do poszczególnych rodzajów receptorów β -adrenergicznych. Tymolol (stosowany w leczeniu jaskry w postaci kropli do oczu) wykazuje 25-krotnie większe powinowactwo do receptorów β_2 niż do receptorów β_1 , co może skutkować zaostrzeniem i pogorszeniem przebiegu astmy. Metoprolol i atenolol natomiast, wykazując większe powinowactwo do receptorów β_1 , rzadziej mogą pogarszać przebieg choroby [70].

W opracowaniu stanowiska ESC (European Society of Cardiology) z 2001 r. [63] oraz BTS (British Thoracic Society) z 2003 r. [13] uwzględniono możliwość stosowania BB u chorych na astmę. Wskazano jednak na wybraną grupę pacjentów, to znaczy na chorych z przewlekłą łagodną lub umiarkowaną astmą, dobrze kontrolowaną, bez predyspozycji do ciężkich zaostrzeń. W badaniach czynnościowych układu oddechowego FEV1 (pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa) powinna być stanowić co najmniej 70% wartości należnej lub maksymalnej

Tabela 1. Kardioselektywne vs. niekardioselektywne beta-blokery [5]

Kardioselektywne (selektywność β_1/β_2)	Niekardioselektywne (selektywność β_1/β_2)
Acebutolol	Karwedilol (7.3:1)
Atenolol (75:1)	Labetalol
Bisoprolol (115:1)	Nadolol (1:1) [58]
Celiprolol (ok. 300:1)	Oksprenolol
Esmolol (70:1)	Pindolol
Nebivolol (293:1)	Propranolol (2.1:1)
Metoprolol (74:1)	Tymolol (1:25) [70]

dla danego pacjenta – optymalnie powyżej 80%, a dobową zmienność PEF (szczytowy przepływ wydechowy) poniżej 30%. Ponadto wymagana była optymalna przewlekła terapia z użyciem GKS w (glikokortykosteroidy wziewne) oraz LABA (długo działające β_2 -mimetyki) [25] i doraźnym zastosowaniem SABA (krótko działające β_2 -mimetyki) [13,25].

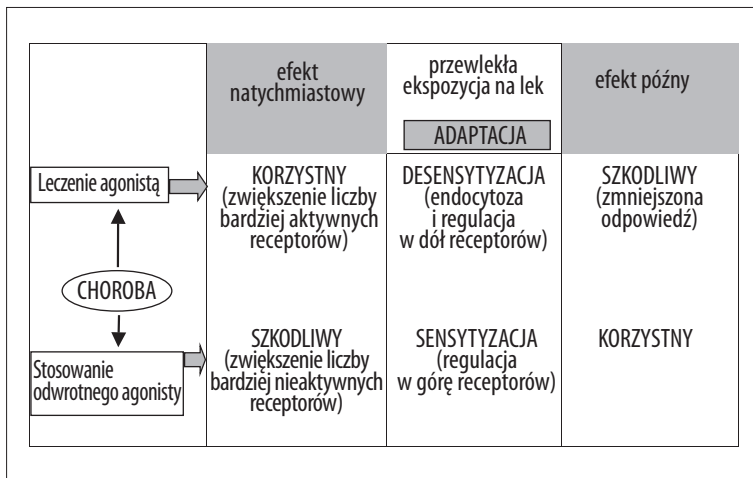
Wydaje się, że w grupie chorych z łagodnymi zaostrzeniami astmy, skutecznie leczonych GKS w i GKS stosowanymi doustnie, z częstymi zaostrzeniami choroby BB powinny być stosowane z wielką rozważą, jeśli w ogóle. Takiego stanowiska nie zdefiniowało jednak ESC [5,63].

Ashrafi i Violaris podsumowując ówczesne stanowisko BTS i ESC, podkreślili, iż wprowadzanie do terapii kardioselektywnych BB w wybranej grupie chorych na astmę, odpowiednio przeszkolonych, powinno zaczynać się od najmniejszej dawki z następczym stopniowym jej zwiększaniem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na ewentualną zmienność objawów oraz szczytowego przepływu wydechowego [13,63]. Podobna opinia została przedstawiona w rekomendacjach NAEP (National Asthma Education and Prevention Program) [26].

Jednakże w świetle aktualnego stanowiska ESC i BTS (British Thoracic Society) stosowanie BB (również w postaci kropli do oczu) u chorych na astmę jest przeciwwskazane [14,23], przy czym nie dotyczy to chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [23,52].

W kwietniu 2009 roku na łamach czasopisma *European Heart Journal* odbyła się polemika dotycząca możliwości stosowania BB w astmie.

Shaw i Williams w liście nadesłanym do redakcji [68] zwrócili uwagę na opracowanie statystyczne przeprowadzone przez Salpetera i wsp., którego wyniki wskazują na względne bezpieczeństwo stosowania kardioselektywnych BB u chorych na astmę, oczywiście pod ścisłym nadzorem specjalistycznym [64]. Jednocześnie zarzucili współtwórcom aktualnych wytycznych ESC przyjęcie stanowiska jednoznacznie negującego użycie BB w astmie. Ta grupa pacjentów została pominięta w badaniach, których celem było określenie potencjalnych korzyści z terapii BB w przewlekłej niewydolności serca (PNS) [68]. W odpowiedzi Dickstein i McMurray, wchodzący w skład grupy ekspertów opracowującej wytyczne europejskie dotyczące strategii leczenia PNS, wskazali na możliwość użycia BB w starannie wyselekcjonowanej grupie chorych na astmę.



Ryc. 1. Mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na przewlekłe stosowanie leków. Analogia do następstw klinicznych efektu spowodowanego przez ligandy receptorów beta-adrenergicznych, skłania do sprawdzenia hipotezy przewlekłego stosowania odwrotnych agonistów w innych chorobach [61]

Jednak licząc się z brakiem pewnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych leków w astmie (uwzględniając zaostrzenia choroby) autorzy ci podkreślili, iż obecnie nie można rekomendować stosowania BB w astmie [68].

Natomiast, w dokumentach przedstawiających aktualne stanowisko AHA (American Heart Association) i GINA (Global Initiative for Asthma) umiejętnie stosowanie BB w astmie pod ścisłym nadzorem lekarskim jest dopuszczalne [10,39].

W przypadku współistnienia choroby wieńcowej i astmy, iwabradyna stała się uznaną, bezpieczną alternatywą dla BB. Jest to lek pozbawiony wpływu na receptory adrenergiczne. Poprzez działanie wyłącznie na kanały *If* w komórkach rozrusznikowych węzła zatokowo-przedsionkowego powoduje zwolnienie czynności serca [8,24].

W ostatnich latach dokonał się przełom w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Jeszcze do niedawna dominował pogląd, iż stosowanie BB jest przeciwwskazane w terapii niewydolności serca ze względu na osłabienie kurczliwości mięśnia sercowego i zwiększanie ryzyka zaostrzenia choroby. Okazało się jednak, że niektóre leki z tej grupy (karwedilol, metoprolol, bisoprolol) wprowadzane do leczenia umiejętnie i stosowane przewlekłe stanowią bardzo skuteczny element terapii poprawiający długofalowo funkcję narządu. Dzisiaj BB zajmują czołowe miejsce w leczeniu przewlekłej niewydolności serca [23,28,52]. Można zatem zadać pytanie dotyczące mechanizmu patofizjologicznego, dzięki któremu zmienił się pogląd na stosowanie BB. Jedną z koncepcji dotyczy redukcji liczby receptorów β_1 w niewydolnym sercu. Wydaje się, że jest to konsekwencją stałego oddziaływania na nie endogennych katecholamin, których stężenie wzrasta, w postaci mechanizmu kompensującego funkcję niewydolnego narządu. Ostatecznie katecholaminy mają ograniczony dostęp do tego punktu uchwytu. Uważa się, że zastosowanie niektórych BB (karwedilol, metoprolol, bisoprolol) działa przeciwnie, to znaczy skutkuje wzrostem liczby receptorów β_1 w niewydolnym sercu. Dzieje się to jednak dopiero po dłuższym ich stosowaniu, prowadząc ostatecznie do lepszego funkcjonowania narządu [28,52].

Analogicznie, biorąc pod uwagę rozbieżności dotyczące efektów klinicznych istniejące między krótkoterminowym

stosowaniem BB i w efekcie pogorszeniem przebiegu choroby, a korzystną długoterminową terapią z użyciem tych leków, zwrócono uwagę na ewentualną możliwość przewlekłego stosowania BB u pacjentów chorych na astmę [5]. Próby rozwiązania powyższego problemu odzwierciedlają wyniki badań zarówno doświadczalnych jak i klinicznych.

Wiadomo, że stymulacja receptorów β_2 powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli i zmniejsza nadreaktywność oskrzeli [25]. Jednak, niektórzy badacze biorą pod uwagę możliwość, iż przewlekłe stosowanie leków o wyższym profilu działania może nasilać zarówno reaktywność oskrzeli, jak i proces zapalny toczący się w drogach oddechowych [22,27,31,51,53]. Obowiązujące wytyczne leczenia astmy wskazują jednoznacznie, iż w terapii przewlekłej LABA powinny być stosowane jako uzupełnienie podstawowego leczenia glikokortykosteroidami, a SABA tylko doraźnie [10,14]. GKS zwiększają efektywność długo działających beta2-mimetyków. Wydaje się to skutkiem przeciwzapalnego wpływu GKS, co w rezultacie prowadzi do poprawy osłabionej funkcji receptorów β_2 [70] oraz zwiększenia ich liczby [28].

Interesujące staje się zagadnienie dotyczące parametrów farmakodynamicznych BB.

W aspekcie potencjalnych korzyści ze stosowania BB w astmie zwrócono uwagę na podgrupę tzw. odwrotnych agonistów receptorów beta (inverse agonists), które podobnie jak wszystkie BB hamują przekazywanie sygnału indukowanego przyłączeniem agonisty, ale również hamują przebieżność indukowane stałą (konstytutywną) aktywnością receptorów [45,61]. Skutki działania agonistów i odwrotnych agonistów jest przeciwstawny. Ponadto, odwrotny agonista silniej blokuje receptor niż antagonist [56]. Przewlekła ekspozycja na agonistę (przyłączającego się do aktywnego fragmentu receptora) skutkuje desensytyzacją (zmniejszeniem liczby) receptorów i w konsekwencji hamowaniem przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego, podczas gdy przewlekłe stosowanie odwrotnego agonisty (przyłączającego się do postaci nieaktywnej receptora) może ostatecznie powodować sensytyzację i w następstwie zwiększenie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [56,58,61] (ryc. 1). Powyższe zjawiska zachodzące na poziomie receptorowym i molekularnym mogą mieć istotny wpływ na efekt terapeutyczny stosowanych leków.

To założenie skłoniło wielu badaczy do przeanalizowania wpływu wybranych BB na zjawiska zachodzące w astmie. Zwrócono uwagę, iż spośród BB właściwości odwrotnego agonisty na poziomie receptora β_2 wykazują nadolol [56], karwedilol [16] oraz metoprolol stosowany w większych dawkach [50].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach doświadczalnych wykazano, że przewlekłe stosowanie BB (ICI 118,155 – wysoko selektywny antagonist receptoru β_2 , wykazujący właściwości odwrotnego agonisty [58], nadolol – niekardioselektywny antagonist receptoru β_2 , metoprolol – kardioselektywny antagonist receptoru β_1 podany w większej dawce, tzn. 20 mg/kg m.c./dobę (vs. 10 mg/kg m.c./dobę) znacznie zwiększało ekspresję receptorów β_2 w drogach oddechowych. W rezultacie wiązało się to ze zmniejszeniem reaktywności oskrzeli [50]. Inni badacze zwrócili uwagę, iż krótkotrwałe zastosowanie BB (pojedynczy 15-minutowy wlew dożylny nadololu, karwedilolu) zwiększyło reaktywność oskrzeli, podczas gdy terapia przewlekła (28 dni) wywołała efekt przeciwny [16]. Callaerts-Vegh i wsp. opierając się na wynikach badań doświadczalnych (myszy z astmą) wykazali, iż po dłuższym czasie, tzn. po 28 dniach stosowania nadololu i karwedilolu wzrasta liczba receptorów β_2 , co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia nadreaktywności oskrzeli w astmie. Takiego wpływu nie spowodował inny BB – alprenolol, będący częściowym agonistą receptora β_2 [16]. Ponadto Nguyen i wsp. na zwierzęcym modelu astmy zaobserwowali, iż stosowanie nadololu oraz ICI 118,551 spowodowało zmniejszenie liczby limfocytów, eozynofiliów (o 50%) oraz stężenia cytokin (IL-13, -10, -5) i TGF- β_1 w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) oraz zredukowało liczbę komórek wytwarzających śluz (komórek kubkowych – goblet cells). Należy podkreślić, że efekt obserwowano po dłuższym czasie stosowania leku (28 dni vs. 7 dni) [58]. Autorzy ci wskazują na potencjalną użyteczność przewlekłego stosowania BB, zwłaszcza tych mających właściwości odwrotnego agonisty, celem poprawy czynności płuc oraz ograniczenia zmian zapalnych w oskrzelach.

Po uzyskaniu obiecujących wyników w badaniach doświadczalnych, podjęto próby w warunkach klinicznych, ukie-
runkowane na ocenę efektu i bezpieczeństwa przewlekłego stosowania BB w astmie. W 2008 r. Nicola Hanania wraz z zespołem opublikowali wyniki pilotażowego badania z użyciem nadololu. Do badania włączono 10 pacjentów z przewlekłą łagodną astmą. Mimo dotychczasowego poglądu, że stosowanie nieselektywnych BB w astmie nie jest wskazane ze względu na ryzyko skurczu oskrzeli (blokowanie receptorów β_2 , nieefektywność endogennej adrenaliny), zespół ten jako pierwszy podjął się oceny efektu BB w terapii przewlekłej u chorych na astmę [35].

Początkowa dawka nadololu wynosiła 10 mg/d i przy dobrej tolerancji była stopniowo zwiększana do 20 mg/d, a następnie do 40 mg/d. Leczenie prowadzono przez 9 tygodni. U pacjentów przyjmujących wyższe dawki leku (20–40 mg/d) obserwowano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, co wyrażało się zwiększeniem PC20 w dooskrzelowej próbie prowokacyjnej z metacholiną, czyli potrzebą użycia odpowiednio większych stężeń metacholiny stosowanej wziewnie, aby spowodować spadek FEV1 o 20%.

U czterech badanych zaobserwowano ponad 10% spadek FEV1 w 4 godziny po przyjęciu dawki początkowej nadololu. Jednak, podczas kolejnych wizyt, u większości badanych możliwe było zwiększenie dawki. Mimo że zarejestrowano spadek FEV1 po włączeniu docelowych dawek leku, to nie było istotnej korelacji między maksymalną dawką przyjętego BB i redukcją FEV1 [35].

Olenchock i wsp. w oparciu o dane uzyskane z bazy danych GWTG (The Get with the Guidelines) utworzonej przez AHA (American Heart Association) we współpracy z naukowcami, szpitalami oraz profesjonalnymi organizacjami, przeanalizowali uzyskane dane dotyczące stosowania BB u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy. Śmiertelność wewnątrzszpitalna u tych chorych była większa w tej grupie, która w ciągu 24 godzin nie otrzymała BB. Interesujące jest, że u pacjentów z hiperlipidemią, nadciśnieniem tętniczym, przebyłym zawałem serca częściej zaczynano terapię BB w pierwszej dobie hospitalizacji, co wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem zgonu podczas pobytu w szpitalu. Wczesne zastosowanie BB u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stabilnych hemodynamicznie jest zaleceniem klasy I wg rekomendacji ESC i AHA [2,3,4,52]. Wydaje się, że chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą mogą również odnieść korzyść po wdrożeniu takiego postępowania [33].

Autorzy artykułu wskazali na ryzyko wystąpienia zagrażającego życiu skurczu oskrzeli oraz na przewagę bezpieczeństwa stosowania BB selektywnych (metoprololu, atenololu) w porównaniu z BB nieselektywnymi (propranololu, nadololu). Zwrócili uwagę, iż w bazie GWTG nie umieszczono danych opisujących konkretne przyczyny, które spowodowały niewłączenie do terapii BB na początku hospitalizacji. Jednocześnie, opierając się na wynikach dotychczasowych badań (w tym zespołu N. Hananii) podkreślili, że mimo niekorzystnego wpływu BB w postaci obniżenia FEV1 związanego z wprowadzaniem leku do terapii, zauważono mniejszy zakres związany z pogorszenia czynności płuc w przypadku przewlekłego stosowania BB [59].

Podsumowując wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących zastosowania BB w astmie wyłaniają się dwa problemy.

Pierwszy dotyczy pacjentów ze współistniejącą astmą i chorobą układu sercowo-naczyniowego, u których istnieją wskazania do leczenia BB. Wydaje się, że w tej grupie chorych, szczególnie z astmą łagodną i umiarkowaną oraz z optymalną kontrolą choroby, można rozważyć leczenie kardioselektywnymi BB. Należy jednak zachować ostrożność, to znaczy wybierać leki o jak największym powinowactwie do receptora β_1 , zaczynać od małej dawki, a podczas stopniowego jej zwiększania, jeśli zachodzi taka potrzeba, pamiętać o możliwości zmniejszenia lub utraty kardioselektywności i związanych z tym niekorzystnych następstw klinicznych ze strony układu oddechowego.

Drugi problem odnosi się natomiast do BB wykazujących właściwości odwrotnego agonisty w stosunku do receptora β_2 . W przyszłości leki te, dzięki wpływowi na farmakodynamikę receptorów β_2 w oskrzelach, umiejętnie stosowane, mogą się okazać uzupełnieniem terapii astmy. Dotąd

nie przeprowadzono jednak wiele badań w warunkach klinicznych, co uniemożliwia określenie pozycji tych leków pod względem ich praktycznego i powszechnego zastosowania w leczeniu astmy.

STATYNY

Mimo iż astma jest zazwyczaj dobrze kontrolowana z użyciem wziewnej postaci GKS, to niektórzy chorzy wymagają przewlekłego stosowania ich doustnej postaci. Wiąże się to z poważnymi działaniami niepożądanymi (supresja kory nadnerczy, zahamowanie wzrostu, osteoporoza). Ponadto u niektórych chorych na astmę obserwuje się oporność na GKS. Dlatego wciąż trwają poszukiwania alternatywnych opcji terapeutycznych przyczyniających się do ograniczenia stanu zapalnego toczącego się w ścianie oskrzeli [66]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość zastosowania statyn.

Statyny odkryto przed ponad 30 laty [29,30]. Leki te, będąc inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) – głównego enzymu w biosyntezie cholesterolu, wykazują działanie hipolipemizujące, dzięki czemu znalazły zastosowanie w terapii hipercholesterolemii [60]. Zwrócono również uwagę na pozalipidowe (plejotropowe) działanie statyn, objawiające się m.in. wpływem przeciwzapalnym, przeciwutleniającym oraz immunomodulującym [1,43,48,54,60].

W powyższym kontekście zainteresowano się możliwością zastosowania tych leków w terapii astmy. Badania przeprowadzono zarówno w warunkach doświadczalnych jak i klinicznych.

Wykazano, że w przebiegu astmy statyny mają wpływ przeciwzapalny i immunomodulujący.

Na modelu eksperymentalnym astmy alergicznej (myszy uczulone alergenem białka jaja kurzego – owoalbuminą, OVA) wykazano, że doustne (*p.o.*, per orally) (dawka 40 mg/kg m.c.) i dootrzewnowe (*i.p.*, intraperitoneally) (dawka 4 mg/kg m.c.) podawanie simwastatyny skutkowało zmniejszeniem liczby komórek zapalnych, eozynofiliów, a także stężenia IL-4 i IL-5 w BAL. Większe dawki leku wpłynęły na redukcję nacieku zapalnego w płucach, co uwidoczniło w badaniach histopatologicznych. W warunkach *in vitro* zarejestrowano zmniejszenie sekrecji IL-4, IL-5, IL-6 oraz IFN- γ w piersiowych węzłach chłonnych tych zwierząt. Nie wykazano wpływu simwastatyny na zmianę stężenia IgE całkowitych oraz IgG1 i IgG2a. Autorzy tego badania zwrócili jednak uwagę na użycie większych dawek leku w porównaniu z dawkami stosowanymi u ludzi tłumacząc to znacznie większą ekspresją reduktazy HMG-CoA u gryzoni [54]. W innym badaniu, na przykładzie powyższego modelu doświadczalnego wykazano, że simwastatyna podawana dootrzewnowo w większej dawce (40 mg/kg m.c.) przez 7 dni zmniejszyła poziom IgE całkowitych, liczbę komórek zapalnych, makrofagów, neutrofilów, eozynofiliów, stężenie interleukin (IL-4 i IL-13) i TNF- α , ekspresję CD40, CD40L i VCAM-1, liczbę komórek wydzielających śluz (komórek kubkowych) oraz aktywność metaloproteinaz w BAL [46].

Na przykładzie zastosowania prawastatyny u myszy (OVA) (10 mg/kg m.c., *i.p.*, 3 dni), oprócz zahamowania proliferacji limfocytów Th2 i zmniejszenia wytwarzania przez nie

cytokin, takich jak IL-5, stwierdzono również zmniejszenie wytwarzania IL-17, co skutkowało osłabieniem zdolności komórek CD11c+ do prezentowania antygeny w tkankach płuc, a w konsekwencji zmniejszeniem nacieku eozynofilowego w drogach oddechowych [41].

Zastosowanie tej statyny u myszy (OVA) z indukowaną hipercholesterolemią, spowodowało znaczne obniżenie poziomu cytokin IL-4 i IFN- γ , których stężenie wyjściowo korelowało ze stężeniem cholesterolu w surowicy. Ponadto, stwierdzono zmniejszenie nacieku eozynofilowego w płucach oraz obniżenie stężenia IL-5, PGE2 i MCP-1 w płuczynach oskrzelowych. Prawastatynę podawano przez 7 tygodni w dawce dobowej 0,4 mg/5 mL wody do picia.

Autorzy tego badania wskazują, że hipercholesterolemia może nasilać stan zapalny leżący u podłoża astmy i podkreślają wielokierunkowy korzystny wpływ statyn [74].

Statyny wykazują również działania zmniejszające nadreaktywność oskrzeli. Chiba i wsp. na podobnym modelu doświadczalnym (myszy (OVA)) wykazali, że lowastatyna (4 mg/kg m.c./d, *i.p.*, 10 dni) może znacznie zmniejszać nadreaktywność oskrzeli na acetylocholinę u myszy (OVA) [21]. Autorzy ci na modelu doświadczalnym astmy u szczurów wykazali również, iż lowastatyna (4 mg/kg m.c./d, *i.p.*) hamuje nadreaktywność oskrzeli przez osłabienie przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego za pośrednictwem białka Rho [20]. Jest to monomeryczne białko wiążące GTP. Proteiny o takich właściwościach odgrywają istotną rolę w skurczu mięśni gładkich oskrzeli i mogą się stać nowym celem terapii astmy [32]. Statyny hamują aktywację białka Rho poprzez spadek poziomu pirofosforanu geranylgeranylowego [20]. Wykazano, że lowastatyna może hamować translokację RhoA do błony komórkowej, co skutkuje zahamowaniem procesów, w których pośredniczy powyższa cząsteczka [49,75]. Okazało się, że lowastatyna znacznie osłabiła kurczliwość oskrzeli oraz translokację Rho do błony komórkowej. Ponadto skutkiem jej działania było zmniejszenie całkowitej liczby komórek w BAL oraz zmiany obserwowane w badaniu histopatologicznym (zmniejszenie nacieku komórkowego w ścianie oskrzeli, zwłaszcza między warstwą nabłonka i komórek mięśni gładkich). Lowastatyna natomiast nie wpłynęła na zmianę stężenia IgE w surowicy oraz na poziom cytokin (IL-4, IL-5, IL-13) w BAL [20].

Należy podkreślić, że w powyższych badaniach korzystny wpływ statyn na procesy leżące u podłoża astmy uzyskano po zastosowaniu dużych dawek leku (do 40 mg/kg m.c.) w porównaniu z dawkami stosowanymi u ludzi (ok. 0,5–1 mg/kg m.c.).

Wydaje się, że statyny mogą także wpływać na proliferację komórek mięśni gładkich oskrzeli i komórek mastocytarnych. Takeda i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego w warunkach *in vitro* wykazali antyproliferacyjny efekt simwastatyny (w mechanizmie hamowania aktywności białka RhoA) na ludzkie komórki mięśni gładkich oskrzeli [69].

Z kolei ceriwastatyna i atorwastatyna (ale nie simwastatyna i prawastatyna) w warunkach *in vitro* wykazywały zdolność hamowania wzrostu i aktywacji ludzkich komórek mastocytarnych [47]. W obu badaniach uzyskany efekt działania statyn zależał od stężenia zastosowanego leku.

Obiecujące wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach oraz w warunkach *in vitro* zwróciły uwagę na problem oceny wpływu statyn na przebieg astmy u ludzi.

Menzies i wsp. chcąc ocenić potencjał przeciwzapalny statyn u chorych na astmę, zastosowali simwastatynę (grupa badana vs. placebo, dawki leku: 20 mg/d przez pierwsze 2 tygodnie i 40 mg/d przez kolejne 2 tygodnie). Badanie trwało 4 tygodnie i zostało przeprowadzone na kilkunastu pacjentach z łagodną i umiarkowaną astmą. Wyłączono m.in. chorych z zaostrzeniem astmy lub leczonych GKS stosowanymi doustnie w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Na czas trwania badania z terapii wycofano leki przeciwzapalne (GKS, teofilinę, leki antyleukotrienne), pozostawiając jedynie agonistę receptora β_2 .

Wyznacznikami nasilenia stanu zapalnego była ocena FeNO (poziom tlenu azotu w powietrzu wydychanym, wyznacznik stanu zapalnego w oskrzelach), liczba eozynofili w indukowanej płwocinie oraz we krwi obwodowej, stopień nadreaktywności oskrzeli w próbie prowokacyjnej z metacholiną, stężenie ECP w ślinie oraz stężenie CRP we krwi obwodowej. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali statynę, co prawda zaobserwowano obniżenie FeNO oraz zmniejszenie reaktywności oskrzeli po prowokacji metacholiną, ale różnice te okazały się nieistotnie statystycznie. Ostatecznie badacze ci na podstawie analizy uzyskanych po miesięcznej obserwacji wyników, nie wykazali przeciwzapalnego wpływu simwastatyny [55].

Kolejne badanie, tym razem z użyciem atorwastatyny (40 mg/d przez 8 tygodni) stosowanej łącznie z GKS, przeprowadzono u 50 chorych z łagodną i umiarkowaną postacią astmy.

Oceniano poranny PEF, FEV1, wynik testu kontroli astmy, wynik badania cytologicznego indukowanej płwociny oraz poziom biomarkerów zapalenia.

Śród powyższych parametrów, zarejestrowano zmniejszenie liczby makrofagów oraz stężenia leukotrienu B4 w płwocinie. Mimo że w ciągu 8 tygodni nie zaobserwowano poprawy klinicznej, to zmniejszenie liczby komórek zapalnych (makrofagów) w płwocinie tych chorych może wskazywać na przydatność statyn w leczeniu astmy [38].

W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem komórek jednojądrowych uzyskanych z krwi obwodowej chorych na astmę atopową (vs. osoby zdrowe), poddanych działaniu fluwastatyny obserwowano zahamowanie proliferacji tych komórek oraz zmniejszenie wytwarzania IL-5, IFN- γ , chemokin (CCL17, CXCL10). Oprócz tego fluwastatyna zapobiegała rozwojowi linii komórek Th1 i Th2. Powyższy wynik uzyskano po wprowadzeniu wyższych stężeń fluwastatyny [66].

Analiza dokonana ostatnio przez Stanka i wsp. wskazuje, iż stosowanie statyn przez pacjentów chorych na astmę, pozostających na standardowej terapii z użyciem m.in. GKS, było związane ze znacznym zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby [17]. Być może korzystny efekt wynikający ze stosowania statyn jest bardziej wyrażony w zaawansowanym stadium choroby.

Wydaje się, że zastosowanie statyn jako leków o potencjale przeciwzapalnym, immunomodulującym i antyproliferacyjnym u chorych na astmę może się okazać możliwe. Niezbędne są jednak dalsze obserwacje ze zwróceniem uwagi na właściwości farmakokinetyczne statyn [11,37], wielkość dawki czy też czas terapii, z następczą oceną zarówno stanu klinicznego chorych, jak i parametrów biochemicznych i morfologicznych.

Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań niewykluczone, iż pogląd dotyczący zastosowania BB i statyn w astmie ulegnie zmianie. Zapewne podjęcie kolejnych prób dotyczących analizy powyższego problemu przyniesie odpowiedź na wiele pytań i wątpliwości.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abeles A.M., Pillinger M.H.: Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: a future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 393–407
- [2] Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., Bridges C.R., Califf R.M., Casey D.E.Jr., Chavey W.E. II, Fesmire F.M., Hochman J.S., Levin T.N., Lincoff A.M., Peterson E.D., Theroux P., Wenger N.K., Wright R.S., Smith S.C.Jr., Jacobs A.K., Halperin J.L., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B.: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*, 2007; 116: e148–e304
- [3] Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M., Hochman J.S., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lamas G.A., Mullany C.J., Ornato J.P., Pearle D.L., Sloan M.A., Smith S.C.Jr., Alpert J.S., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Gibbons R.J., Gregoratos G., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Jacobs A.K.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004; 44: E1–E211
- [4] Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Halasyamani L.K., Hochman J.S., Krumholz H.M., Lamas G.A., Mullany C.J., Pearle D.L., Sloan M.A., Smith S.C.Jr., Anbe D.T., Kushner F.G., Ornato J.P., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Halperin J.L., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*, 2008; 117: 296–329
- [5] Ashrafian H., Violaris A.G.: Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. *Prim. Care Respir. J.*, 2005; 14: 236–241
- [6] Asosingh K., Erzurum S.C.: Angioplasticity in asthma. *Biochem. Soc. Trans.*, 2009; 37: 805–810
- [7] Athyros V.G., Kakafika A.I., Tziomalos K., Karagiannis A., Mikhailidis D.P.: Pleiotropic effects of statins – clinical evidence. *Curr. Pharm. Des.*, 2009; 15: 479–489

- [8] Babu K.S., Gadzik F., Holgate S.T.: Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2008; 66: 96–101
- [9] Bailey S.R., Boustany S., Burgess J.K., Hirst S.J., Sharma H.S., Simcock D.E., Suravaram P.R., Weckmann M.: Airway vascular reactivity and vascularisation in human chronic airway disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2009; 22: 417–425
- [10] Bateman E.D., Bousquet J., FitzGerald M., Haahela T., O'Byrne P., Ohta K., Paggiaro P., Pedersen S.E., Soto-Quiroz M., Tan W., Wong G. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update). [*http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1561\(05.07.2009\)*](http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1561(05.07.2009))
- [11] Bednarska-Makaruk M., Pasierski T. Statyny: Medycyna Praktyczna, Kraków 2000
- [12] Borish L., Culp J.A.: Asthma: a syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008; 101: 1–8
- [13] British guideline on the management of asthma. *Thorax*, 2003; 58(Suppl.1): i1–i94
- [14] British guideline on the management of asthma. *Thorax*, 2008; 63(Suppl.4): iv1–iv121
- [15] Busse W.W., Lemanske R.F. Jr.: Asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 350–362
- [16] Callaerts-Vegh Z., Evans K.L., Dudekula N., Cuba D., Knoll B.J., Callaerts P.F., Giles H., Shardonofsky F.R., Bond R.A.: Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 4948–4953
- [17] Camoretti-Mercado B.: Targeting the airway smooth muscle for asthma treatment. *Transl. Res.*, 2009; 154: 165–174
- [18] Carlo T., Levy B.D.: Chemical mediators and the resolution of airway inflammation. *Allergol. Int.*, 2008; 57: 299–305
- [19] Cazzola M., Matera M.G., Donner C.F.: Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs*, 2005; 65: 1595–1610
- [20] Chiba Y., Arima J., Sakai H., Misawa M.: Lovastatin inhibits bronchial hyperresponsiveness by reducing RhoA signaling in rat allergic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2008; 294: L705–L713
- [21] Chiba Y., Sato S., Misawa M.: Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice. *J. Smooth Muscle Res.*, 2008; 44: 123–128
- [22] Currie G.P., Lee D.K., Lipworth B.J.: Long-acting beta2-agonists in asthma: not so SMART? *Drug Saf.*, 2006; 29: 647–656
- [23] Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J.J., Ponikowski P., Poole-Wilson P.A., Stromberg A., van Veldhuisen D.J., Atar D., Hoes A.W., Keren A., Mebazaa A., Nieminen M., Priori S.G., Swedberg K., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Funck-Brentano C., Hellemans I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.*, 2008; 29: 2388–2442
- [24] DiFrancesco D., Camm J.A.: Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*, 2004; 64: 1757–1765
- [25] Donohue J.F.: Safety and efficacy of β agonists. *Respir. Care*, 2008; 53: 618–622
- [26] Dougherty D., Sander N., Schatz M., Elward K.S., Rachelefsky G.S., Crisalida T., Kallstrom T.J., Storms W., Blake K.V., Lazarus S.C., Lyon-Callo S., Mazyck D., Clark S.B., Merkle S., Garbe P.M., Akinbami L., Filios M., Nabel E. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. [*http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm*](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) (05.07.2009)
- [27] Drazen J.M., Israel E., Boushey H.A., Chinchilli V.M., Fahy J.V., Fish J.E., Lazarus S.C., Lemanske R.F., Martin R.J., Peters S.P., Sorkness C., Szeffler S.J.: Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *Asthma Clinical Research Network. N. Engl. J. Med.*, 1996; 335: 841–847
- [28] Emilien G., Maloteaux J.M.: Current therapeutic uses and potential of beta-adrenoceptor agonists and antagonists. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 53: 389–404
- [29] Endo A., Kuroda M., Tsujita Y.: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by Penicillium citrinium. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1976; 29: 1346–1348
- [30] Endo A., Tsujita Y., Kuroda M., Tanzawa K.: Inhibition of cholesterol synthesis *in vitro* and *in vivo* by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur. J. Biochem.*, 1977; 77: 31–36
- [31] Gauvreau G.M., Jordana M., Watson R.M., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M.: Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 1738–1745
- [32] Gosens R., Schaafsma D., Nelemans S.A., Halayko A.J.: Rho-kinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2006; 6: 339–348
- [33] Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A.: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 489–497
- [34] Greenstone I.R., Ni Chroinin M.N., Masse V., Danish A., Magdalinos H., Zhang X., Ducharme F.M.: Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; 4: CD005533
- [35] Hanania N.A., Singh S., El-Wali R., Flashner M., Franklin A.E., Garner W.J., Dickey B.F., Parra S., Ruoss S., Shardonofsky F., O'Connor B.J., Page C., Bond R.A.: The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2008; 21: 134–141
- [36] Holgate S.T., Polosa R.: The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*, 2006; 368: 780–793
- [37] Hothersall E., McSharry C., Thomson N.C.: Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*, 2006; 61: 729–734
- [38] Hothersall E.J., Chaudhuri R., McSharry C., Donnelly I., Lafferty J., McMahon A.D., Weir C.J., Meiklejohn J., Sattar N., McInnes I., Wood S., Thomson N.C.: Effects of atorvastatin added to inhaled corticosteroids on lung function and sputum cell counts in atopic asthma. *Thorax*, 2008; 63: 1070–1075
- [39] Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., Feldman A.M., Francis G.S., Ganitsis T.G., Jessup M., Konstam M.A., Mancini D.M., Michl K., Oates J.A., Rahko P.S., Silver M.A., Stevenson L.W., Yancy C.W.: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009; 119: e391–e479
- [40] Ikaheimo P., Hartikainen S., Tuuponen T., Kiuttu J., Klaukka T.: Comorbidity and medication load in adult asthmatics. *Scand. J. Prim. Health Care*, 2005; 23: 88–94
- [41] Imamura M., Okunishi K., Ohtsu H., Nakagome K., Harada H., Tanaka R., Yamamoto K., Dohi M.: Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax*, 2009; 64: 44–49
- [42] Janda S., Park K., Fitzgerald J.M., Etminan M., Swiston J.: Statins in COPD: A Systematic Review. *Chest*, 2009; 136: 734–743
- [43] Jasinska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D.: Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 483–499
- [44] Kallergis E.M., Manios E.G., Kanoupakis E.M., Schiza S.E., Mavrikis H.E., Klapsinos N.K., Vardas P.E.: Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest*, 2005; 127: 2057–2063
- [45] Kenakin T.: Principles: receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004; 25: 186–192
- [46] Kim D.Y., Ryu S.Y., Lim J.E., Lee Y.S., Ro J.Y.: Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 557: 76–86
- [47] Krauth M.T., Majlesi Y., Sonneck K., Samorapoompichit P., Ghannadan M., Hauswirth A.W., Baghestanian M., Scherthaner G.H., Worda C., Muller M.R., Sperr W.R., Valent P.: Effects of various statins on cytokine-dependent growth and IgE-dependent release of histamine in human mast cells. *Allergy*, 2006; 61: 281–288
- [48] Kumar A.P., Reynolds W.F.: Statins downregulate myeloperoxidase gene expression in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 331: 442–451
- [49] Lee J., Lee I., Park C., Kang W.K.: Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 339: 748–754

- [50] Lin R., Peng H., Nguyen L.P., Dudekula N.B., Shardonofsky F., Knoll B.J., Parra S., Bond R.A.: Changes in β 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of ' β -blockers' in a murine asthma model. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 2008; 21: 115–124
- [51] Lipworth B.J.: Long-acting β (2)-adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2007; 28: 257–262
- [52] Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P., Dargie H., Tendera M., Waagstein F., Kjekshus J., Lechat P., Torp-Pedersen C.: Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.*, 2004; 25: 1341–1362
- [53] Manolitsas N.D., Wang J., Devalia J.L., Trigg C.J., McAulay A.E., Davies R.J.: Regular albuterol, nedocromil sodium, and bronchial inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 151: 1925–1930
- [54] McKay A., Leung B.P., McInnes I.B., Thomson N.C., Liew F.Y.: A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J. Immunol.*, 2004; 172: 2903–2908
- [55] Menzies D., Nair A., Meldrum K.T., Fleming D., Barnes M., Lipworth B.J.: Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 328–335
- [56] Milligan G., Bond R.A.: Inverse agonism and the regulation of receptor number. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997; 18: 468–474
- [57] Murdoch J.R., Lloyd C.M.: Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.*, 2009 (w druku)
- [58] Nguyen L.P., Omoluabi O., Parra S., Frieske J.M., Clement C., Ammar-Aouchiche Z., Ho S.B., Ehre C., Kesimer M., Knoll B.J., Tuvim M.J., Dickey B.F., Bond R.A.: Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2008; 38: 256–262
- [59] Olenchock B.A., Fonarow G.G., Pan W., Hernandez A., Cannon C.P.: Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.*, 2009; 103: 295–300
- [60] Paraskevas K.I., Tzovaras A.A., Briana D.D., Mikhailidis D.P.: Emerging indications for statins: a pluripotent family of agents with several potential applications. *Curr. Pharm. Des.*, 2007; 13: 3622–3636
- [61] Parra S., Bond R.A.: Inverse agonism: from curiosity to accepted dogma, but is it clinically relevant? *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2007; 7: 146–150
- [62] Reed C.E.: The natural history of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 118: 543–548
- [63] Remme W.J., Swedberg K.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 1527–1560
- [64] Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E.: Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 137: 715–725
- [65] Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E.: Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*, 2004; 125: 2309–2321
- [66] Samson K.T., Minoguchi K., Tanaka A., Oda N., Yokoe T., Yamamoto Y., Yamamoto M., Ohta S., Adachi M.: Inhibitory effects of fluvastatin on cytokine and chemokine production by peripheral blood mononuclear cells in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2006; 36: 475–482
- [67] Sato T., Bewtra A.K., Hopp R.J., Nair N., Townley R.G.: Alpha- and beta-adrenergic-receptor systems in bronchial asthma and in subjects without asthma: reduced mononuclear cell beta-receptors in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990; 86: 839–850
- [68] Shaw S.M., Williams S.G.: Should beta-blockade continue to be withheld from patients with chronic heart failure and asthma? *Eur. Heart J.*, 2009; 30: 1287
- [69] Takeda N., Kondo M., Ito S., Ito Y., Shimokata K., Kume H.: Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2006; 35: 722–729
- [70] Townley R.G.: Interleukin 13 and the beta-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2007; 99: 215–224
- [71] Townley R.G., Horiba M.: Airway hyperresponsiveness: a story of mice and men and cytokines. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2003; 24: 85–110
- [72] Wenzel S.E.: Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 2006; 368: 804–813
- [73] Wills-Karp M., Uchida Y., Lee J.Y., Jinot J., Hirata A., Hirata F.: Organ culture with proinflammatory cytokines reproduces impairment of the beta-adrenoceptor-mediated relaxation in tracheas of a guinea pig antigen model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1993; 8: 153–159
- [74] Yeh Y.F., Huang S.L.: Enhancing effect of dietary cholesterol and inhibitory effect of pravastatin on allergic pulmonary inflammation. *J. Biomed. Sci.*, 2004; 11: 599–606
- [75] Zhong W.B., Wang C.Y., Chang T.C., Lee W.S.: Lovastatin induces apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells via inhibition of protein geranylgeranylation and *de novo* protein synthesis. *Endocrinology*, 2003; 144: 3852–3859

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.