

SODOBNA SINTEZNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ASTME

MODERN SYNTHETIC DRUGS FOR TREATMENT OF ASTHMA

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra
za farmacevtsko kemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Tel: (01) 4769600

E-naslov: danijel.kikelj@ffa.uni-lj.si

1 ASTMA KOT KRONIČNA PLJUČNA BOLEZEN

Astma je kompleksna kronična pljučna bolezen, znana že iz antičnih časov, ki pomembno zmanjšuje kakovost življenja bolnika, nezdravljena astma pa ga lahko tudi nevarno ogroža. Zanj je značilno vnetje dihalnih poti, katerega poslabšujejo alergeni iz okolja in endogeni dejavniki kot npr. tahikinini ali prekomerna holinergična aktivnost. Vnetje in bronhokonstrikcija povzročita zoženje dihalnih poti in zna-

POVZETEK

Astma je kronična bolezen dihalnih poti, za katero sta značilni bronhokonstrikcija in vnetje. Delovanje učinkovin za obvladovanje in zdravljenje astme je usmerjeno prvenstveno proti obema patofiziološkima problemoma. V tem članku podajamo pregled sodobnih sinteznih učinkovin za zdravljenje astme, ki vključujejo bronhoselektivne adrenergične β_2 agoniste, antiholinergične učinkovine, glukokortikoide, inhibitorje biosinteze levkotrienov in antagonist levkotrienskih receptorjev ter inhibitorje fosfodiesteraz.

KLJUČNE BESEDE:

astma, bronhokonstrikcija, vnetje, nove učinkovine, adrenergični β_2 agonisti, antiholinergične učinkovine, glukokortikoidi, inhibitorji biosinteze levkotrienov, antagonist levkotrienskih receptorjev, inhibitorji fosfodiesteraz

ABSTRACT

Asthma is a chronic airway disorder characterized by airflow obstruction and an underlying inflammation. Asthma symptoms are caused by bronchoconstriction and inflammation, and therapeutical approaches are directed at both of these pathological problems. The paper brings an overview of modern synthetic drugs for treatment and management of asthma, including bronchoselective adrenergic β_2 agonists, anticholinergics, glucocorticoids, leukotriene biosynthesis inhibitors, leukotriene receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors.

KEY WORDS:

asthma, bronchoconstriction, inflammation, new drugs, adrenergic β_2 agonists, anticholinergics, glucocorticoids, leukotriene biosynthesis inhibitors, leukotriene receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors.

čilne simptome astme kot so oteženo in piskajoče dihanje, tiščanje v prsih in kašelj (1, 2). Pogostost astme v razvitih industrijskih državah se povečuje, po eni izmed hipotez zaradi uspešnega zatiranja bakterijskih infekcij, ki je pri občutljivih otrocih povzročilo premik ravtežja limfocitov TH_1 in TH_2 v korist slednjih, kateri so udeleženi pri alergijskem vnetju značilnem za astmo (3). Astmo je možno uspešno

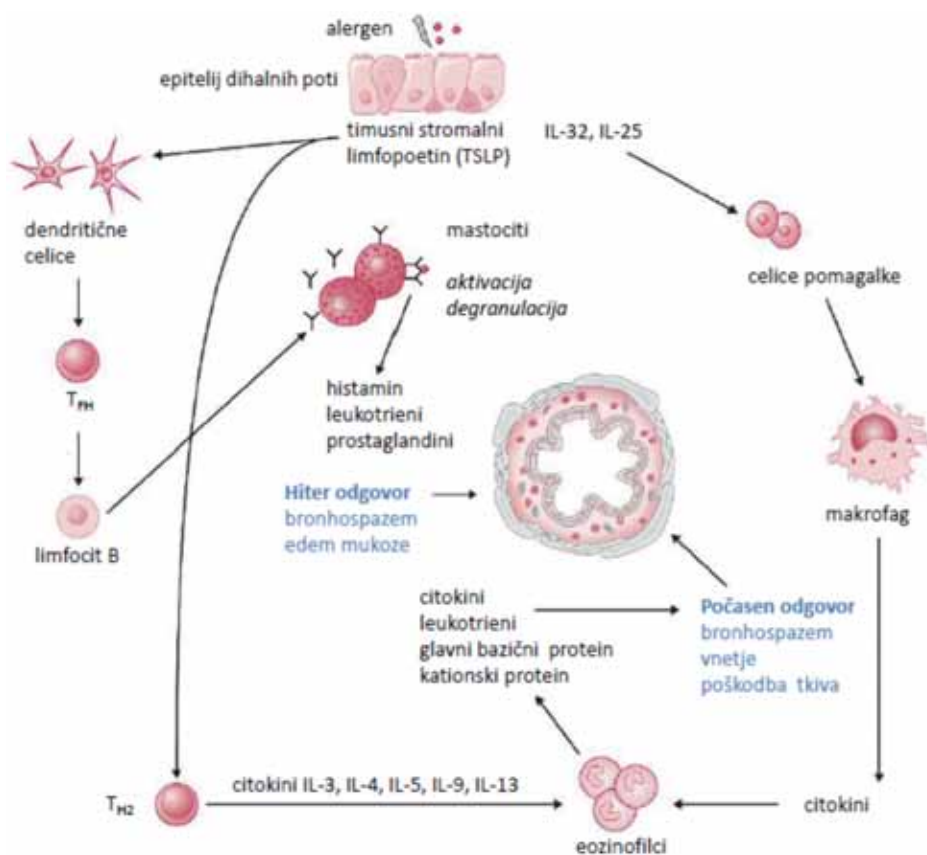


zdraviti z zdravili in statistični podatki za ZDA kažejo zmanjšanje števila hospitalizacij in smrtnih primerov zaradi astme kot posledica izboljšanega terapevtskega obvladovanja bolezni po letu 2000 (4). Simptome astme sprožita bronhokonstrikcija in vnetje, zato je zdravljenje astme usmerjeno proti obema pojavoma. Terapevtsko obvladovanje astme zahteva na eni strani uporabo učinkovin in farmacevtskih oblik s takojšnjim učinkom za lajšanje akutnih napadov in na drugi strani uporabo učinkovin, ki dolgoročno preprečujejo simptome in poslabšanje astme. Pogosto je pri bolnikih z astmo potrebno dolgoletno ali celo doživetjsko zdravljenje (2).

2 POZNAVANJE PATOGENEZE ASTME KOT OSNOVA NJENEGA USPEŠNEGA ZDRAVLJENJA

Do akutnega astmatičnega napada pride, ko interakcija alergenov z epitelijskimi celicami dihalnih poti sproži sproš-

čanje citokinov timusnega stromalnega limfopoetina (TSLP) in interleukinov IL-33 in IL-25. TSLP nato povzroči migracijo in dozorevanje dendritičnih celic in tvorbo interleukina IL-4 v celicah pomagalkah T_H , ki aktivira limfocite B, da začno proizvajati imunoglobuline E (IgE), ki se kot protitelesa vežejo na receptorje na mastocitih. Vezava antigena na IgE na površini mastocita povzroči njegovo degranulacijo in sprostitev vnetnih mediatorjev histamina, prostaglandinov, leukotrienov in citokinov. Začetni napad običajno izzveni po eni uri, druga faza napada, ki se pojavi po 4 do 6 urah po stiku z alergenom, pa lahko traja do 24 ur. Ta zapoznela faza je posledica sodelovanja makrofagov, celic pomagalk TH_2 in eozinofilcev ter sproščanja citokinov IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 in IL-13 v pljučih. Opisani procesi vodijo do bronhospazma, vnetja, edema in poškodbe tkiva (1, 5) (Slika 1). Čeprav razvoj znanja o patobiologiji astme odpira nove možnosti zdravljenja te kompleksne in heterogene bolezni terapije z biološkimi zdravili, katerih tarča so citokini udeleženi v njeni patogenezi (6), ostaja zdravljenje z nizkomolekularnimi sintezniimi učinkovinami še vedno prevladujoč terapevtski pristop k zdravljenju in obvladovanju astme (1).



Slika 1: Prikaz patogeneze astme (prirejeno po ref. 1).

Figure 1: Pictorial presentation of asthma pathogenesis (adapted from ref. 1).

3 TERAPIJA ASTME

Značilni simptomi astme nastanejo zaradi zoženja dihalnih poti in vnetja, zato predstavlja glavni terapevtski pristop preprečevanje bronhokonstrikcije in vnetja. Proti bronhokonstrikciji se lahko borimo s povečevanjem adrenergičnega tonusa z uporabo bronhoselektivnih β_2 adrenergičnih agonistov in inhibitorjev fosfodiesteraz ali zmanjševanjem holinergičnega tonusa z antiholinergiki. Vnetje prisotno pri astmi zdravimo z glukokortikoidi, stabilizatorji mastocitov, antagonisti levkotrienskih receptorjev in monoklonskimi protitelesi proti IgE.

3.1 BRONHOSELEKTIVNI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV β_2

Adrenergični agonisti selektivni za β_2 adrenoceptorje povzročijo bronhodilatacijo in tako lajšajo bronhospazem in astmatične napade. Neselektivni β -agonisti imajo zaradi stimulirajočega delovanja na srce omejeno uporabnost za zdravljenje astme pri bolnikih z obolenji srca. Adrenergični agonisti resistentni na monoaminsko oksidazo (MAO) in/ali katehol-*O*-metiltransferazo (COMT) imajo večjo biološko uporabnost po peroralni aplikaciji in daljši čas delovanja. V feniletilaminski strukturi substitucija z alkilno skupino na α -ogljikovem atomu ob aaminski skupini (npr. *izoetarin*) poveča β_2 selektivnost, kar velja tudi za velike *N*-substituente. Za β_2 selektivnost je pomembna tudi primerna substitucija na fenilnem obroču – moderni β_2 agonisti, ki se uporabljajo kot bronhodilatatorji pri astmi, vsebujejo resorcinolni skelet (*metaproterenol* oz. *orciprenalin*, *terbutalin*, *fenoterol*), ogrodje salicilnega alkohola (*salbutamol*, *salmeterol*) oziroma njegovega aza-analoga (*pirbuterol*), *para*-hidroksi-*meta*-formamidofenilno skupino (*formoterol*) ali fenil prikondenziran na dodatni heterociklični obroč (*indakaterol*, *prokaterol*). Tako substituiran skelet ni substrat za COMT, povzroči pa tudi počasnejši metabolizem z MAO, zaradi česar se podaljša čas delovanja učinkovine. V nadaljevanju podrobneje predstavljamo novejšje učinkovine iz skupine bronhoselektivnih adrenergičnih β_2 agonistov: *salbutamol*, *salmeterol*, *pirbuterol*, *formoterol*, *fenoterol* in *indakaterol*.

3.1.1 Salbutamol, salmeterol in pirbuterol

Salbutamol je rezultat sistematičnega variiranja molekule *izoetarina*, da bi zvečali selektivnost do β_2 receptorjev in da učinkovina na bi bila več substrat za COMT. Danes predstavlja učinkovino izbora za odpravljanje akutnega bronho-

spazma ob astmatičnem napadu. Učinkovina je derivat salicilnega alkohola, kar se odraža v njenem mednarodnem nelastniškem imenu. *Levalbuterol* je močnejše delujoči *R*-izomer salbutamola, zato je njegova odmerka štirikrat manjši od odmerka salbutamola. *Pirbuterol* je učinkovina, dobljena z izosterno zamenjavo benzenovega obroča salbutamola s piridinskim obročem. Farmakokinetika pirbuterola je podobna farmakokinetiki salbutamola, vendar je njegova jakost kot β_2 agonist dvakrat manjša. *Salmeterol* z *N*-fenilbutoksiheksilnim substituentom je lipofilni analog salbutamola z večjo afiniteto do β_2 adrenoceptorjev in dolgotrajnejšim delovanjem. Lipofilni *N*-fenilbutoksiheksilni substituent se veže ob receptorskem vezavnem mestu in tako zagotavlja daljšo zasedenost receptorja, kar napravi učinkovino primerno za obvladovanje nočnih astmatičnih napadov (1, 7).

ALI STE VEDELI?

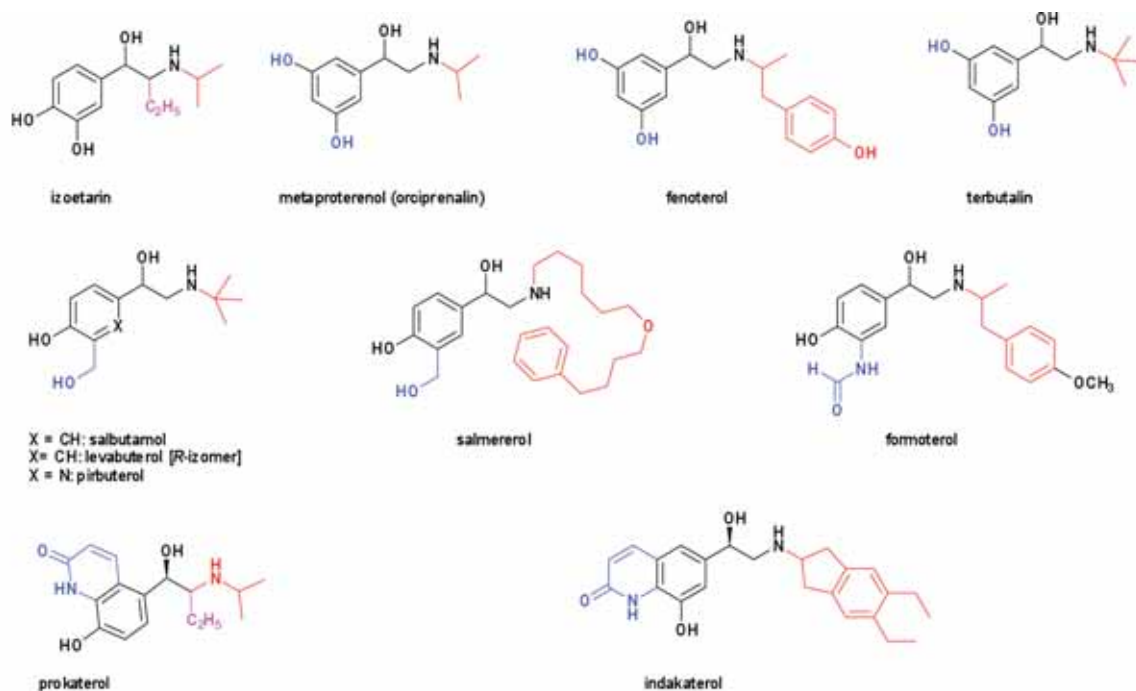
- da se trenutno okrog 300 potencialnih učinkovin za zdravljenje astme nahaja v različnih fazah razvoja
Vir: <http://www.news-medical.net/news/20100121/Drug-pipeline-analysis-of-the-global-asthma-market.aspx>

3.1.2 Fenoterol in formoterol

Fenoterol je *para*-hidroksifenilni derivat metaproterenola, katerega dobra selektivnost za adrenergične β_2 receptorje je posledica velikega substituenta na dušiku in resorcinolne strukture. Resorcinolna struktura daje molekuli odpornost proti metabolizmu s COMT, velik substituent na dušiku pa upočasni metabolizem pod vplivom MAO in prispeva k dobri biološki uporabnosti po peroralni aplikaciji s farmakokinetiko, ki je primerljiva s farmakokinetiko salbutamola. *Formoterol* ima na dušiku podoben substituent kot fenoterol (razlika je edino v eterski skupini), njegova posebnost pa je *meta*-formamidni substituent na fenilnem obroču, ki prispeva k selektivnosti za β_2 receptorje. Učinkovina ni substrat za COMT in MAO, kar je razlog za njen dolgotrajni učinek. Ker imata učinkovini dva stereogena centra, so možni štirje diastereomeri, med katerimi je *R,R*-enantiomer tisočkrat močnejše delujoč od *S,S*-enantiomera (1, 8).

3.1.3 Indakaterol

Evropska agencija za zdravila (EMA) je leta 2009 registrirala *indakaterol* kot ultra dolgotrajno delujoči agonist adrenergičnih β_2 receptorjev (enkrat dnevno odmerjanje) za vzdrževalno bronhodilatatorno zdravljenje obstrukcije dihalnih poti pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (9). Za isto indikacijo je sledila registracija pri FDA leta 2011, zdravila z indakaterolom pa še nimajo dovoljenja za



Slika 2: Strukture pomembnejših adrenergičnih β_2 agonistov za zdravljenje bronhospazma pri astmi.

Figure 2: Structures of adrenergic β_2 agonists for treatment of bronchoconstriction in asthma.

uporabo pri astmi, saj kljub nekaterim kliničnim študijam (10) ni na razpolago podatkov o dolgoročnih rezultatih pri zdravljenju astme z indakaterolom (11). Učinkovina indakaterol kaže presentljivo strukturno podobnost z molekulo *prokaterola*, ki je srednje dolgotrajno delujoči agonist adrenergičnih β_2 receptorjev za zdravljenje astme (12). V obeh primerih je na fenolni skelet prikondenziran 2-piridinonski obroč, vendar na različnih straneh fenolnega ogrodja.

ALI STE VEDELI?

- da so inhibitorje degranulacije mastocitov, ki zavirajo sproščanje histamina, leukotrienov in prostaglandinov iz mastocitov, razvili na osnovi spojine kelin izolirane iz bližnjevzhodne rastline *Ammi visnaga*.
- da so kromoglicinsko kislino, najpomembnejšo učinkovino iz skupine inhibitorjev degranulacije mastocitov, za ne-glukokortikoidno zdravljenje astme v veliki meri zamenjali antagonisti levkotrienskih receptorjev.

Vir: https://en.wikipedia.org/wiki/Cromoglicic_acid

3.2 ANTIHOLINERGIKI

Ker vezava acetilholina na muskarinske M_3 receptorje, ki spadajo v skupino z G proteinom sklopljenih receptorjev, v bronhioli povzroči njihovo konstrikcijo, v terapiji astme uporabljamo antimuskarske učinkovine, ki blokirajo holinergično bronhokonstrikcijo med astmatičnim napadom. Antimuskarske učinkovine, ki jih uporabljamo za odpravljanje bronhokonstrikcije, so pretežno derivati ali analogi *atropina* z najmanj enim fenilnim ali ustreznim izosternim substituentom na acetilni skupini estra in s kvaterniranim dušikovim atomom, kar povzroči izgubo systemskega delovanja učinkovine po peroralni aplikaciji, učinkovina aplicirana z inhalacijo pa učinkovito prepreči bronhokonstrikcijo (1, 13).

3.2.1 Ipratropijev bromid in tiotropijev bromid

Ipratropij je *N*-izopropilni analog *atropina*, ki se zaradi svojih hidrofilnih lastnosti po inhaliranju slabo absorbira v pljučih, zato je bronhodilatacija posledica njegovega lokalnega učinka. *Tiotropij* predstavlja ditienilni derivat *N*-metilskopolamina, pri katerem je systemska absorpcija po inhaliranju zanemarljiva. Oba učinkovito kontrolirata bronhospazem in izkazujeta neželene učinke značilne za antimuskarske učinkovine. Čeprav se tako ipratropijev bromid kot



Slika 3: Strukture pomembnejših antiholinergičnih učinkovin za zdravljenje KOPD in astme.

Figure 3: Structures of anticholinergic drugs for treatment of COPD and asthma.



Slika 4: Strukture glukokortikoidov za inhalacijo.

Figure 4: Structures of glucocorticoids for inhalation.

tiotropijev bromid uporabljata pretežno za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni, pa je pogosta tudi njuna uporaba za zdravljenje astme (14, 15).

3.2.2 Aklidinijev bromid

Aklidinijev bromid je FDA registrirala julija 2012 kot dolgotrajno delujoč muskarinski antagonist za inhaliranje pri zdravljenju kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPD) (16, 17), prav tako v letu 2012 je dovoljenje za promet zanj izdala tudi Evropska agencija za zdravila (18). Zaradi njegove hitre hidrolize v plazmi v primerjavi z drugimi antimuskarinskimi učinkovinami, npr. tiotropijem, sta sistemsko delovanje učinkovine in posledično možnost neželenih učinkov zanemarljiva. S kemijskega vidika je zanimiva za menjava tropanskega ogrodja, prisotnega pri drugih antimuskarinskih učinkovinah, s kinuklidinskim skeletom. Aklidinijev bromid je v preizkušanju tudi z vidika njegove možne uporabe za zdravljenje astme (19).

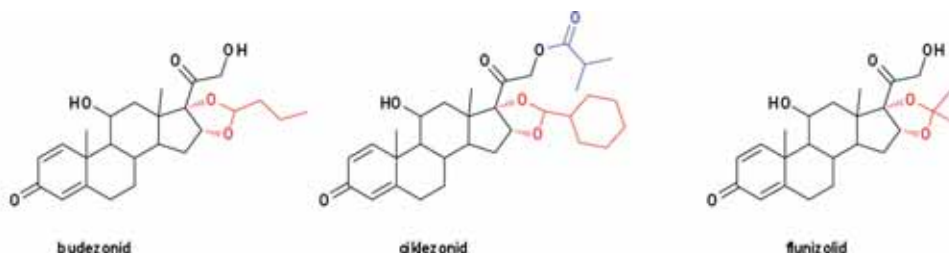
3.3 GLUKOKORTIKOIDI

Uporaba glukokortikoidov za zdravljenje astme temelji na njihovem antiinflamatornem delovanju, zaviranju sinteze citokinov in zaviranju sproščanja vnetnih mediatorjev iz mastocitov. Glukokortikoidi zavirajo fosfoliazo A_2 , kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze proinflammatoryh prostaglandinov in levkotrienov. Zavrejo tudi transkripcijo genov,

ki kodirajo za IL-1, interlevkin udeležen pri proliferaciji limfocitov T in B, ki so udeleženi v imunskem in vnetnem odgovoru. Pri zdravljenju astme se glukokortikoidi najpogosteje aplicirajo z inhalacijo, pogosto v kombinaciji z bronhoselektivnimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 in antiholinergiki (1, 20). V nadaljevanju navajamo najpomembnejše glukokortikoide za inhalacijo, ki se uporabljajo za zdravljenje astme.

3.3.1 Beklometazondipropionat, flutikazonpropionat in mometazonfuroat

Beklometazondipropionat je lipofilno estrsko predzdravilo, ki po inhalaciji doseže 20 procentno biološko uporabnost. Njegovo mineralokortikoidno aktivnost zmanjšuje 16β -metilna skupina, klor na mestu 9 α pa ojača tako glukokortikoidno kot mineralokortikoidno delovanje. Beklometazondipropionat se v pljučih metabolizira do močnejše delujočega 17α -monopropionata in v jetih do prostega alkohola. Kombinacija 17α -propionata in 20-fluorometiltio substituenta je razlog za 36-krat večjo afiniteto flutikazonpropionata za glukokortikoidni receptor v primerjavi z beklometazondipropionatom in 2-krat večjo afiniteto v primerjavi z budezonidom. Substituenta 6α -F in 9 α -F povečata glukokortikoidno, substituent 9 α pa tudi mineralokortikoidno delovanje. Ker je biološka uporabnost flutikazonpropionata pri inhalaciji samo 1 procent, je njegov učinek pretežno posledica lokalnega delovanja. V mometa-



Slika 5: Glukokortikoidi za inhalacijo z acetalno in ketalno strukturo.

Figure 5: Glucocorticoids for inhalation possessing acetal and ketal structure.

zonfuroatu kombinacija 21-kloro substituenta in 2-furoil estra na 17 α -OH skupini najbolj med znanimi topikalnimi glukokortikoidi ojača afiniteto do glukokortikoidnega receptorja. Klor na mestu 9 α ojača glukokortikoidno in mineralokortikoidno delovanje. Biološka uporabnost mometazonfuroata je najnižja (manj kot 1%) med vsemi glukokortikoidi za inhalacijo in njegovo protivnetno delovanje pri astmi je posledica lokalnega učinka. Metilna skupina na mestu 16 pri vseh treh učinkovinah zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje (1).

3.3.2 Budezonid, ciklezonid in flunizonid

Budezonid in *ciklezonid* sta acetala, tvorjena iz butanala oz. cikloheksilkarboksaldehida ter 16 α - in 17 α -hidroksilnih skupin nehalogeniranih steroidnih alkoholov. Acetalna skupina zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje. Ciklezonid je za razliko od budezonida estrsko predzdravilo, ki ga esterase v pljučih pretvorijo v aktivno obliko. *Flunizolid* je ketal acetona (acetonid) s 6 α -F substituentom in prosto hidroksilno skupino na mestu 21. Tudi acetonidna skupina zmanjšuje mineralokortikoidno delovanje, medtem ko 6 α -F zvišuje glukokortikoidni učinek. Biološka uporabnost po inhaliranju je s 40% glede na ostale inhalacijske glukokortikoide relativno visoka. Afiniteta do glukokortikoidnega receptorja je približno petkrat manjša kot pri budezonidu (1).

3.4 INHIBITORJI BIOSINTEZE LEUKOTRIENOV IN ANTAGONISTI LEUKOTRIENSKIH RECEPTORJEV

Levkotrieni, med katerimi je levkotrien D₄ (LTD₄) najmočnejši bronhokonstriktor, so metaboliti arahidonske kisline, ki se sintetizirajo pod vplivom 5-lipoksigenaze v eozinofilcih, mastocitih in makrofagih, udeleženih pri nastanku astme. Inhibitorji biosinteze levkotrienov in antagonisti levkotrienskih receptorjev, ki spadajo v skupino z G-proteinom sklopljenih receptorjev, bodo tako imeli ugodno delovanje na simptome astme (1).

3.4.1 Zileuton

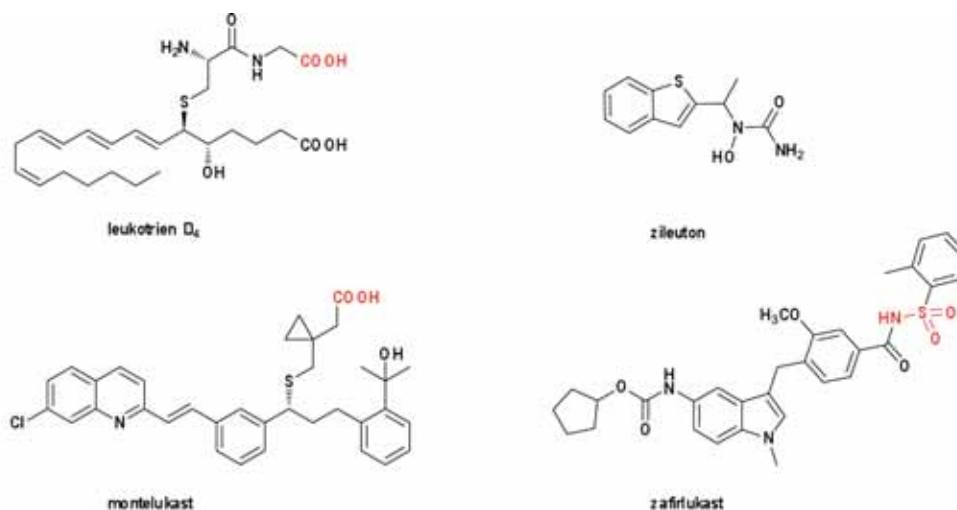
Zileuton s specifično inhibicijo 5-lipoksigenaze zavira biosintezo levkotrienov B₄, C₄, D₄ in E₄, ki poleg bronhokonstrikcije povečajo migracijo eozinofilcev in neutrofilcev in adhezijo levkocitov. Tako R kot tudi S izomer zileutona zavirata delovanje 5-lipoksigenaze. Molekula vsebuje N-hidroksisečninsko skupino, ki je ključna za zaviranje lipoksigenaze in benztienilni del, ki doprinese potrebne lipofilne lastnosti. Indiciran je za profilakso in kronično zdravljenje astme pri odraslih in otrocih starejših od 12 let, ni pa primeren za zdravljenje akutnih astmatskih napadov. Najbolj resen neželen učinek zileutona, ki je registriran v ZDA, ne pa v Evropi, je indukcija jetrnih encimov pri dveh odstotkih pacientov (1, 21).

3.4.2 Montelukast in zafirlukast

Montelukast je antagonist levkotrienskih receptorjev, katerega načrtovanje je temeljilo na spoznanju, da se lipofilni tetraenski rep levkotriena TD₄ lahko nadomesti z aromatskimi obroči, alkilkarboksilno kislino pa je možno uporabiti kot zamenjavo za glicilcistein, tako do ostane za delovanje neobhodno potrebna karboksilna skupina ohranjena. *Zafirlukast* je indolni derivat, ki na prvi pogled izkazuje manj podobnosti z LTD₄, vendar podrobnejša analiza pokaže, da ima sulfonamid v molekuli vlogo ionizirane skupine, ki se veže na isto področje vezavnega mesta receptorja kot karboksamidna skupina montelukasta. Obe učinkovini izkazujeta dobro biološko uporabnost po peroralni aplikaciji (1, 22, 23).

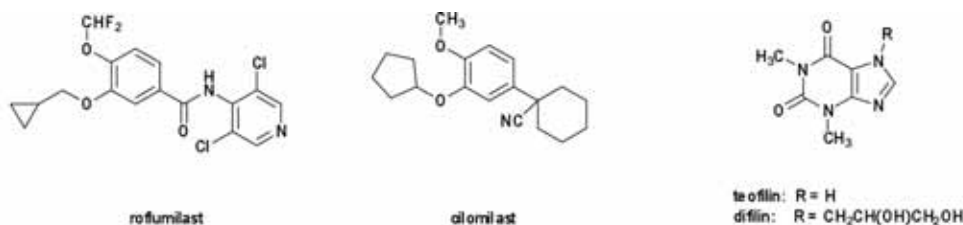
3.5 INHIBITORJI FOSFODIESTERAZ

Inhibitorji fosfodiesteraz relaksirajo bronhospazem preko zaviranja razgradnje sekundarnih prenašalcev cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) in cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP) in podaljševanjem njune življenjske dobe. Tudi antiinflamatorno delovanje inhibitorjev fosfodiesteraz je posledica povišane koncentracije cAMP in cGMP v ce-



Slika 6: Strukture levkotriena D_4 ter najpomembnejših modulatorjev levkotrienov

Figure 6: Leukotriene D_4 and major leukotriene modifier drugs.



Slika 7: Selektivni in neselektivni inhibitorji fosfodiesteraz

Figure 7: Selective and nonselective phosphodiesterase inhibitors.

licah, ki so povezane s sproščanjem proinflammatoryh spojin iz limfocitov T in B, monocitov, neutrofilcev in eozinofilcev. Pri vnetju ima najpomembnejšo vlogo fosfodiesteraza PDE_4 , zato predstavljajo selektivni inhibitorji PDE_4 pomembne učinkovine za zdravljenje astme (1). Metilksantina *teofilin* in *diflin* se uporabljata za zdravljenje astme zaradi bronhorelaksirajočega delovanja, ki je posledica neselektivne inhibicije fosfodiesteraz in dodatnega antagonističnega delovanja na adenozijskih receptorjih (1).

3.5.1 Roflumilast in cilomilast

Roflumilast, ki je bil v kliničnem razvoju za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni, je bil registriran v Evropi leta 2010 in v ZDA leta 2012 (24) za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni povezane s kroničnim bronhitisom kot dopolnilo zdravljenju z bronhodilatatorji (25), novejša raziskava pa kažejo, da zmanjšuje vnetje tudi pri astmi (26). Zaradi močnejše vezave v aktivno mesto je roflumilast močnejši inhibitor PDE_{4B} kot *cilomilast*, ki prav

tako v molekuli vsebuje za selektivne PDE_4 inhibitorje značilen dialkoksifenilni obroč in je v razvoju kot učinkovina za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zaradi povzročanja diareje in slabosti kot glavnih neželenih učinkov med kliničnim preizkušanjem, cilomilast še ni bil uveden v terapijo. Oba neželena učinka sta posledica inhibicije fosfodiesteraze PDE_{4D} .

4 SKLEP

Čeprav opisane sodobne učinkovine za zdravljenje astme pomenijo velik napredek v obvladovanju vnetja in bronhokonstrikcije, astma še vedno predstavlja globalni zdravstveni problem. V farmacevtski industriji zato potekajo intenzivne raziskave novih učinkovin za varno in učinkovito

peroralno terapijo, ki bi omogočile obvladovanje tudi težjih oblik astme. Te vključujejo med drugimi nove inhibitorje fosfodiesteraze 4, inhibitorje z mitogenom p-38 aktivirane proteinske kinaze (p-38 MAPK) in inhibitorje nuklearnega faktorja kapa B (NF- κ B) (27).

5 LITERATURA

1. Zito SW. Astma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Lemke TL, Williams DA. *Foye's principles of medicinal chemistry*, 7th Edition. Williams & Wilkins, 2013; 1309-1345.
2. Klinika Golnik. Astma. <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/astma.php>. Dostop: 20-04-2013.
3. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New Engl J Med* 2002; 347: 911-920.
4. Moorman J, Rudd RA, Johnson CA et al. Surveillance for asthma: United states, 1908-2004. *Morbid Mortal Wkly Rep* 2007; 56 (S2-S8): 1-15.
5. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140: 777-783.
6. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 959-972.
7. Patrick GL. *An introduction to medicinal chemistry*, 4th Edition. Oxford university press, 2009; 617-620.
8. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. A review of mometasone furoate/formoterol in the treatment of asthma. *Exp Opin Pharmacother* 2013; 14: 339-346.
9. Ray SM, McMillen JC, Treadway SA et al. Indacaterol: A novel long-acting beta(2)-agonist. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 456-474.
10. Sighara N, Kanada S, Shigeto H et al. 24-h bronchodilator efficacy of single dose of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Resp Med* 2010; 104: 1629-1637.
11. Hirobriz Breezhaler: Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=325072425450432279>. Dostop: 24-04-2013.
12. Mangunegoro H, Novariska F, Wiyono WH et al. The efficacy of nebulized procaterol versus nebulized salbutamol for the treatment of moderate acute asthma: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int J Clin Pharm Th* 2011; 49: 614-621.
13. Moulton BC, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD. *Brit J Pharmacol* 2011; 163: 44-52.
14. Dotson K, Dallman M, Bowman C et al. Ipratropium bromide for acute asthma exacerbations in the emerging setting. A literature review of the evidence. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 687-695.
15. Bel EH. Tiotropium for asthma – Promise and caution. *New Engl J Med* 2012; 367: 1257-1259.
16. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 87-90.
17. Cazzola M. Acclidinium bromide, a novel lung acting muscarinic M-3 antagonist for the treatment of COPD. *Curr Opin Invest Drugs* 2009; 10: 482-490.
18. Eklira Genuair: Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPR_-Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf. Dostop: 25-04-2013.
19. Antoniu SA. Acclidinium bromide in experimental asthma. *Expert Opin Invest Drugs* 2011; 20: 871-873.
20. Keenan CR, Salem S, Fietz ER, Gualano RC, Stewart AG. Glucocorticoid-resistant asthma and novel anti-inflammatory drugs. *Drug Discov Today* 2012; 17: 1031-1038.
21. Zylflo (zileuton): Full prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022052s005lbl.pdf. Dostop: 26-04-2013.
22. Dumitru C, Chan SMH, Turcanu V. Role of leukotriene receptor antagonists in the management of pediatric asthma – an update. *Pediatr Drugs* 2012; 14: 317-330.
23. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Murphy DM. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 397-405.
24. Fabbri LM, Beghé B, Yasothan U et al. Fresh from the pipeline: Roflumilast. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 761-762.
25. Daliresp: Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=321284146798437597>. Dostop: 27-04-2013.
26. Gauvreau GM, Boulet LP, Schmid-Wirgitsch C et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Resp Res* 2011; 12:140.
27. Barnes PJ. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 831-844.