



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

---

**ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ:  
ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ  
ΜΟΡΦΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΗ (ΙΑΤΡΙΚΗ) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

---

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΛΕΤΣΑ, ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β'  
ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: ΜΙΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΟΥ, PhD,  
STRATEGIC PORTFOLIO PLANNING MANAGER,  
ELPEN ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ Α.Ε.**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΡΓΥΡΗΣ  
Α.Μ.: 00085  
ΑΘΗΝΑ, 2022**

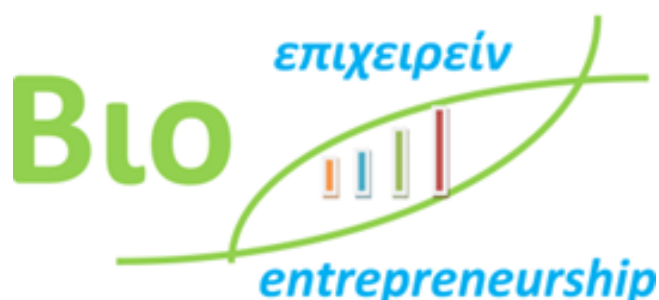


UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND  
BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES  
IN  
BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

---

COPD AND ASTHMA: EMERGING TREATMENTS AND INNOVATIVE  
PHARMACEUTICAL FORMS FOR DISEASES WITH INADEQUATE  
(MEDICAL) TREATMENT

---

SUPERVISOR: VASILIKI PLETSA, SENIOR RESEARCHER  
TECHNICAL ADVISOR: MINA EVANGELIOU, PhD,  
STRATEGIC PORTFOLIO PLANNING MANAGER,  
ELPEN PHARMACEUTICAL Co. S.A.

NIKOLAOS ARGIRIS  
A.M.: 00085  
ATHENS, 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

## **ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Εγκρίθηκε την ..... από την τριμελή  
εξεταστική επιτροπή:

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

ΠΛΕΤΣΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β΄

ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ Β΄

ΣΚΑΜΝΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ  
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών κατά το ακαδημαϊκό έτος 2021-2022 υπό την επίβλεψη της Ερευνήτριας Β', Δρ. Βασιλικής Πλέτσα.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου, Δρ. Βασιλική Πλέτσα η οποία εκτός από τις γνώσεις που μου προσέφερε, μου παρείχε στήριξη όχι μόνο κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας αλλά από την πρώτη στιγμή της γνωριμίας μας, στα πλαίσια της διδασκαλίας των μαθημάτων. Ακόμη, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος σπουδών για τις γνώσεις και τη βοήθεια που μου παρείχαν καθόλη τη διάρκεια της φοίτησής μου και ιδιαίτερος τον κύριο Ζουμπουλάκη Παναγιώτη και την κυρία Σκαμνάκη Βασιλική, για το χρόνο που αφιέρωσαν ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην Δρ. Ευαγγελίου Μίνα χωρίς τη βοήθεια της οποίας θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, καθώς επέδειξε πρωτοφανή προθυμία να μου παρέχει τα οικονομικά στοιχεία για τις φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των ασθενειών που μελέτησα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στην οικογένειά μου, στους συγγενείς και στους φίλους μου για την ψυχολογική υποστήριξη.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>1. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ</b> .....	<b>6</b>
<b>2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)</b> .....	<b>6</b>
2.1 Παθογένεια της ΧΑΠ .....	8
2.2 Παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ.....	9
2.3 Θεραπευτικές προσεγγίσεις της ΧΑΠ .....	10
2.3.1 <i>Φαρμακολογική αντιμετώπιση</i> .....	11
2.3.1α <i>Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα</i> .....	11
2.3.1β <i>Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες</i> .....	14
2.3.2 <i>Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση</i> .....	17
<b>3. ΑΣΘΜΑ</b> .....	<b>19</b>
3.1 Παθογένεια του άσθματος .....	21
3.2 Παιδικό άσθμα.....	22
3.3 Άσθμα ενηλίκων .....	23
3.4 Θεραπευτικές προσεγγίσεις του άσθματος .....	25
3.4.1 <i>Φαρμακολογική αντιμετώπιση</i> .....	27
3.4.1α <i>Ρυθμιστικά φάρμακα</i> .....	27
3.4.1β <i>Ανακουφιστικά φάρμακα</i> .....	29
3.4.1γ <i>Βιολογικές θεραπείες</i> .....	30
3.4.1δ <i>Ειδική ανοσοθεραπεία (απευαισθητοποίηση)</i> .....	32
3.4.2 <i>Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση</i> .....	33
<b>4. Η ΑΓΟΡΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ</b> .....	<b>34</b>
4.1 Κατηγορίες φαρμακοτεχνικών μορφών .....	35
4.2 Μονοθεραπεία έναντι θεραπείας διπλού ή τριπλού συνδυασμού.....	42
<b>5. ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</b> .....	<b>49</b>
5.1.1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια .....	49
5.1.2 Άσθμα .....	52
5.2 Θεραπεία με χρήση βλαστοκυτταρων .....	54
5.3 Θεραπεία με συστήματα νουκλεϊκών οξέων.....	57
5.4 Καινοτόμες μορφές φαρμάκων .....	60
<b>6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ</b> .....	<b>64</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>67</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το Άσθμα αποτελούν εξελισσόμενες και μη πλήρως αναστρέψιμες νοσολογικές καταστάσεις, ενώ είναι παράγοντες χρόνιας νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Και οι δύο σχετίζονται με την απόφραξη της ροής του αέρα με αποτέλεσμα την πιο έντονη λειτουργία των αναπνευστικών μυών και άρα την αύξηση των επιπέδων κόπωσης και δύσπνοιας στους ασθενείς.

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας γίνεται αναφορά στα αναπνευστικά νοσήματα τα οποία αποτελούν πέντε από τις τριάντα συχνότερες αιτίες θανάτου με απόρροια 4 εκατομμύρια πρόωρους θανάτους παγκοσμίως. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, η οποία συγκαταλέγεται σε μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες χρόνιες ασθένειες τόσο στον ανεπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Αναλυτικότερα, παρουσιάζονται η παθολογία της ΧΑΠ, οι παράγοντες κινδύνου και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν ως στόχο τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την αποφυγή του επιβλαβούς αναπνευστικού περιβάλλοντος καθώς δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το Άσθμα το οποίο αποτελεί κοινή μακροχρόνια ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει άτομα όλων των ηλικιών και διακρίνεται σε παιδικό άσθμα και άσθμα ενηλίκων. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στους παράγοντες κινδύνου και στην φαρμακολογική αντιμετώπιση του. Στο τέταρτο κεφάλαιο πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και το Άσθμα ανά κατηγορία και φαρμακοτεχνική μορφή και αξίες σε ευρώ σε τιμή παραγωγού Ex Factory (EURO MNF) για τα έτη 2018 έως 2020. Στα δύο τελευταία κεφάλαια, παρατίθενται αναδυόμενες θεραπείες και καινοτόμες φαρμακοτεχνικές μορφές για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών νοσημάτων και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα διπλωματική εργασία.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Αναπνευστικά νοσήματα, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Άσθμα, Θεραπεία, Φαρμακοτεχνικές μορφές

## **ABSTRACT**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma are evolving and non-completely reversible pathological conditions while they are factors of chronic morbidity and mortality worldwide. Both are associated with obstruction of airflow resulting in more intense energy of the respiratory muscles and thus increasing levels of fatigue and shortness of breath in patients.

The first chapter of this dissertation deals with respiratory diseases which are five of the 30 most common causes of death resulting to 4 million premature deaths worldwide. The second chapter presents Chronic Obstructive Pulmonary Disease which is one of the fastest growing chronic diseases in both the developed and developing world. The pathogenesis of COPD is presented in more detail, the risk factors and the therapeutic approaches aimed at controlling the symptoms and avoiding the harmful environment as there are no cures. The third chapter presents Asthma which is a common long-term disease that can affect people of all ages and is divided into pediatric asthma and adult asthma. In addition, reference is made to the risk factors and its pharmacological treatment. The fourth chapter classified the medicinal compounds used in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma by category and pharmaceutical forms and values in euros per producer Ex Factory price (EURO MNF) for years 2018 to 2020. The last two chapters present the emerging treatments and innovative pharmaceutical forms for the treatment of respiratory diseases as well as the conclusions out of this dissertation.

**KEY WORDS:** Respiratory Diseases, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, Treatment, Pharmaceutical Forms

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Στον 21<sup>ο</sup> αιώνα η ΧΑΠ και το Άσθμα αποτελούν δύο νοσολογικές καταστάσεις που ταλανίζουν την παγκόσμια κοινότητα. Παρά την σοβαρότητα που τις χαρακτηρίζει σκοπός των θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η αποφυγή του επιβλαβούς περιβάλλοντος καθώς δεν υπάρχουν θεραπείες ίασης. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταγραφή της παρούσας κατάστασης σε ό,τι αφορά την παθογένεια αλλά και την αντιμετώπιση της ΧΑΠ και του Άσθματος, καθώς και η παρουσίαση των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που αναδύονται.

## **1. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Οι χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού είναι παθήσεις των αεραγωγών και άλλων δομών του πνεύμονα και αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (Wassim et al., 2020). Συγκεκριμένα τα αναπνευστικά νοσήματα αποτελούν πέντε από τις 30 συχνότερες αιτίες θανάτου με την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) να είναι τρίτη, τη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού τέταρτη, τον καρκίνο της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα έκτο και το άσθμα εικοστό όγδοο στην κατάταξη. Συνολικά, περισσότεροι από 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι πάσχουν από οξεία ή χρόνια αναπνευστικά νοσήματα με απόρροια 4 εκατομμύρια θανάτους. Τέλος, τα βρέφη και τα μικρά παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα καθώς περίπου 9 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών πεθαίνουν κάθε χρόνο από πνευμονία (The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition Forum of International Respiratory Societies).

Το κόστος υγειονομικής περίθαλψης για ασθένειες του αναπνευστικού επιβαρύνει τις οικονομίες παγκοσμίως, ενώ συγκεκριμένα για την ΕΕ το κόστος ανερχόταν το 2019 σε 380 δισ. ευρώ. Σε αυτή την εκτίμηση περιλαμβάνονται το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης (55 δισ. ευρώ), το κόστος της χαμένης παραγωγικότητας (τουλάχιστον 42 δισ. ευρώ) και τα περιστατικά διαβίωσης προσαρμοσμένης σε αναπηρία (Disability Adjusted Life Years - DALYs), μια μέτρηση που εκτιμά το ποσό της ενεργού και παραγωγικής ζωής που χάθηκε λόγω μίας κατάστασης (τουλάχιστον 280 δισ. ευρώ) (European Respiratory Society).

## **2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)**

Σε όλο τον κόσμο, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συγκαταλέγεται σε μια από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες χρόνιες ασθένειες τόσο στον ανεπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο (Ling et al., 2009). Χαρακτηρίζεται από εμμένουσα απόφραξη των αεραγωγών που είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Η συμπτωματολογία της ΧΑΠ περιλαμβάνει χρόνια βρογχίτιδα, που ορίζεται από επίμονο ημερήσιο φλέγμα για 3 μήνες κάθε χρόνο για τουλάχιστον 2 χρόνια και εμφύσημα, δηλαδή μόνιμη διάταση και καταστροφή του τοιχώματος των αεροφόρων οδών που βρίσκονται πέρα από τα τελικά βρογχιόλια (Simkovich et al., 2019).

Σε επιδημιολογικές μελέτες, η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια επηρεάζει το 5% έως 19% του ενήλικου πληθυσμού άνω των 40 ετών. Το 2015, 3,2 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από ΧΑΠ παγκοσμίως, σημειώνοντας αύξηση 11,6% σε σύγκριση με το 1990 ενώ ο επιπολασμός της ΧΑΠ αυξήθηκε κατά 44,2%. Ωστόσο, υπήρξε μείωση του ποσοστού

θνησιμότητας σύμφωνα με την ηλικία κατά 41,9%, αλλά αυτό αντισταθμίστηκε από την αύξηση του πληθυσμού και τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού (Soriano et al., 2017). Το οικονομικό κόστος για τη διαχείριση αυτής της ασθένειας είναι υψηλό, ενώ σε αυτό το κόστος δεν λαμβάνεται υπόψη η κακή ποιότητα ζωής. Συγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το συνολικό κόστος των αναπνευστικών παθήσεων εκτιμάται ότι αποτελεί το 6% των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης, με τη ΧΑΠ να αντιπροσωπεύει περισσότερο από το ήμισυ αυτού του κόστους (56% - 38,6 δισεκατομμύρια ευρώ) (Løkke et al., 2021). Αν και αυτά τα στοιχεία είναι ανησυχητικά, η επιβάρυνση της οικονομίας από την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια υποτιμάται, επειδή η απόφραξη της ροής του αέρα επηρεάζει σημαντικά τους ασθενείς και σε άλλες κοινές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένων των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων, πνευμονίας και καρκίνο του πνεύμονα (Ling et al., 2009).

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια αποδίδεται στο ενεργό κάπνισμα, στη ρύπανση από σωματίδια του περιβάλλοντος, στα σωματίδια που προκύπτουν από το περιβάλλον εργασίας συμπεριλαμβανομένων αερίων και αναθυμιάσεων, στην ατμοσφαιρική ρύπανση από στερεά καύσιμα, στον καπνό του τσιγάρου και στην έκθεση σε μόλυβδο, με αποτέλεσμα περίπου 3,46 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως σε άτομα όλων των ηλικιών, ενώ θεωρείται η αιτία για 79,78 εκατομμύρια περιπτώσεις διαβίωσης αναπροσαρμοσμένης σε αναπηρία (Disability Adjusted Life Years - DALYs) το 2017. Το ενεργό κάπνισμα και η ρύπανση από σωματίδια του περιβάλλοντος ήταν οι κύριες αιτίες θανάτων και DALYs από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Huang et al., 2019).

Αν και τα παγκόσμια ποσοστά θανάτου και DALYs που οφείλονται στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και αποδίδονται σε καθένα από τους παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν, μειώθηκαν μεταξύ 2007 και 2017, η μελλοντική πρόβλεψη δεν είναι αισιόδοξη εξαιτίας της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού. Επομένως είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας και η ανάγκη επίλυσης του είναι επιτακτική (Huang et al., 2019).

Διαγνωστικά ένας ασθενής πάσχει από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια όταν αναφέρει δύσπνοια, η οποία είναι προοδευτική και επίμονη με την πάροδο του χρόνου, χειροτερεύει με την άσκηση, και επίμονο χρόνιο βήχα με συριγμό ή παραγωγή πτυέλων. Έκθεση στους παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν, γενετικοί παράγοντες ή αναπνευστικές ανωμαλίες, καθώς και οικογενειακό ιστορικό ή χαμηλό βάρος γέννησης και αναπνευστικές λοιμώξεις στην παιδική ηλικία μπορούν να επιβεβαιώσουν την διάγνωση. Όταν τα παραπάνω συνοδεύονται και από τον λόγο  $FEV_1/FVC < 0,70$ , όπου  $FEV_1$  (Forced Expiratory Volume) είναι ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο και FVC (Forced Vital

Capacity) είναι η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εκπνεύσει βίαια ο ασθενής από το σημείο της μέγιστης εισπνοής, καταλήγουμε σε διάγνωση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (Vogelmeier et al., 2017). Ανάλογα με τη σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών και βάση του FEV<sub>1</sub> μετά από βρογχοδιαστολή, οι ασθενείς με ΧΑΠ κατατάσσονται κατά GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- Παγκόσμια πρωτοβουλία για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) σε 4 κύριες κατηγορίες:

- GOLD 1 (ήπια): παρατηρείται μικρή απόφραξη της ροής του αέρα FEV<sub>1</sub>≥80% της προβλεπόμενης τιμής (εμφάνιση βήχα με πτύελα).
- GOLD 2 (μέτρια): παρατηρείται μέτρια απόφραξη της ροής του αέρα 50%≤FEV<sub>1</sub>≤79% της προβλεπόμενης τιμής (εμφάνιση δύσπνοιας, κόπωσης, συχνές παροξύνσεις).
- GOLD 3 (σοβαρή): παρατηρείται σοβαρή απόφραξη της ροής του αέρα 30%≤FEV<sub>1</sub><50% της προβλεπόμενης τιμής.
- GOLD 4 (πολύ σοβαρή): παρατηρείται πολύ σοβαρή απόφραξη της ροής του αέρα FEV<sub>1</sub><30% της προβλεπόμενης τιμής (αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια. Ο ασθενής χρήζει οξυγονοθεραπείας κατ' οίκον, ενώ εμφανίζονται έντονα καθημερινά συμπτώματα) (GOLD, 2021).

Η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα της ΧΑΠ, να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων και να βελτιώσει την κατάσταση της υγείας και την ανοχή στην άσκηση (GOLD, 2021). Όμως, δεν υπάρχουν φάρμακα που βελτιώνουν τη μακροπρόθεσμη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας. Οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΧΑΠ είναι βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά/αντιμουςκαρινικά, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-4, αντιβιοτικά με μακρολίδες και βλεννολυτικά, ενώ η επιλογή εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, τη διαθεσιμότητα, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής και τη κλινική απόκριση έναντι των παρενεργειών (Vogelmeier et al., 2017). Ωστόσο, χωρίς θεραπευτική μέθοδο που υποστρέφει την ΧΑΠ, η αντιμετώπιση των παραγόντων που προδιαθέτουν για ΧΑΠ και η πρόληψη της ανάπτυξής της φαίνεται να είναι μια κατάλληλη στρατηγική παρέμβασης για τον έλεγχο της νόσου (Huang et al., 2019).

## 2.1 Παθογένεια της ΧΑΠ

Η εμφάνιση και η ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι μια πολύπλοκη παθολογική διαδικασία που περιλαμβάνει μια ποικιλία φλεγμονωδών κυττάρων, φλεγμονωδών μεσολαβητών και

πολύπλοκων οδών κυτταρικής σηματοδότησης. Η παθογένεια της ΧΑΠ ανάγεται σε τρεις μηχανισμούς οι οποίοι είναι η φλεγμονή, η περίσσεια πρωτεασών και η οξειδωτική καταπόνηση των ιστών (oxidative stress).

Η φλεγμονή του τραχειοβρογχικού δένδρου φαίνεται πως παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της ΧΑΠ. Προκαλείται από το χρόνιο ερεθισμό του τραχειοβρογχικού δένδρου από επιβλαβείς παράγοντες όπως το τσιγάρο και τα αιωρούμενα σωματίδια. Η έκθεση σε επιβλαβείς παράγοντες οδηγεί στη στρατολόγηση κυττάρων της φλεγμονής στους αεραγωγούς και ενεργοποιεί μηχανισμούς άμυνας. Η φλεγμονή των αεραγωγών προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, αύξηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, υπερβολική παραγωγή τραχειοβρογχικών εκκρίσεων παθολογικής σύστασης και απώλεια των ελαστικών στοιχείων του παρεγχύματος.

Το οξειδωτικό stress διαρρηγνύει την ακεραιότητα των ιστών, επιταχύνει την γήρανση των πνευμόνων και μειώνει την αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών, μειώνοντας τα επίπεδα της αποακετυλάσης-2 της ιστόνης. Η ανατροπή της ισορροπίας πρωτεασών-αντιπρωτεασών βλάπτει τους ιστούς και εμπλέκεται στην εξέλιξη της φλεγμονής και στην δημιουργία εμφυσήματος. Η ΧΑΠ, ως φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος, χαρακτηρίζεται από αύξηση ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων, μακροφάγων, CD8<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων και κυτοκινών, όπως οι ιντερλευκίνες 6 και 8. (Wang C. et al., 2020)

## **2.2 Παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ**

Η ΧΑΠ μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της φυσιολογικής αναπνευστικής λειτουργίας στους υγιείς ενήλικες με το πέρασμα του χρόνου. Ωστόσο, δεν μπορούμε συνήθως να προσδιορίσουμε ακριβώς σε ποιο βαθμό επηρεάζει κάθε παράγοντας. Αιτίες που συμβάλουν στην ανάπτυξη της είναι το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, τα αιωρούμενα σωματίδια στον χώρο εργασίας, γενετικοί παράγοντες και περιβαλλοντικοί παράγοντες στην παιδική ηλικία και το προ υπάρχον άσθμα.

Αναλυτικότερα, ο πιο σημαντικός παράγοντας που προκαλεί ΧΑΠ παγκοσμίως είναι το κάπνισμα και ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Οι καπνιστές εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα αναπνευστικών συμπτωμάτων, συχνότερα συμπτώματα απλής χρόνιας βρογχίτιδας και μεγαλύτερο ετήσιο ποσοστό μείωσης του FEV<sub>1</sub>. Οι πιθανότητες νοσηρότητας και θνησιμότητας από ΧΑΠ είναι υψηλότερες ανάμεσα στους καπνιστές, ενώ οι γυναίκες μπορεί να έχουν περισσότερα συμπτώματα από τους άνδρες για τον ίδιο αριθμό πακέτων τσιγάρων. Περίπου το 40-50% των δια βίου καπνιστών θα αναπτύξουν ΧΑΠ, σε σύγκριση με μόνο το 10% των μη καπνιστών. Το παθητικό κάπνισμα, σε ενήλικα άτομα δεν είναι ικανός παράγοντας πρόκλησης ΧΑΠ, ωστόσο στα παιδιά το παθητικό κάπνισμα έχει συνέπειες στη

μετέπειτα ζωή τους κατά την ενηλικίωση. Το ποσοστό του κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ που αποδίδεται στο κάπνισμα εκτιμάται σε 40-60%. Αν και οι μη καπνιστές είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΧΑΠ από τους καπνιστές, οι μη καπνιστές αποτελούν ωστόσο το ένα τέταρτο των ατόμων που ταξινομούνται στο στάδιο II σύμφωνα με την GOLD. Όσον αφορά την ατμοσφαιρική ρύπανση για άτομα που ήδη πάσχουν από ΧΑΠ, τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης είναι επιβλαβή, καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε παροξύνσεις και χειρότερη ποιότητα ζωής, ωστόσο σε μη πάσχοντες ο ρόλος της εξωτερικής ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην πρόκληση ΧΑΠ είναι ασαφής. Εντούτοις, ακόμη και σε υγιή άτομα η ενδοοικιακή ρύπανση, κυρίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο, συνδέεται με εμφάνιση της ΧΑΠ, λόγω αιωρούμενων σωματιδίων από την καύση βιομάζας κατά το μαγείρεμα και τη θέρμανση, η οποία εντείνεται από μη καλά αεριζόμενους χώρους (GOLD, 2021).

Επιπλέον αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το 30-40% του γενικού πληθυσμού έχει εκτεθεί σε ατμοσφαιρικούς ρύπους στον χώρο της εργασίας. Όταν η έκθεση είναι αρκετά έντονη ή παρατεταμένη, η επαγγελματική σκόνη, τα χημικά και οι ατμοί μπορούν να προκαλέσουν ΧΑΠ. Μελέτες γενικού πληθυσμού και ομάδων που εκτίθενται σε ρύπους στον χώρο εργασίας δείχνουν ότι περίπου το 15-20% των περιπτώσεων ΧΑΠ οφείλονται σε έκθεση στους χώρους εργασίας. Στους μη καπνιστές, το ποσοστό της ΧΑΠ που αποδίδεται στην επαγγελματική έκθεση εκτιμάται ότι είναι 30%. Μια ποικιλία επαγγελμάτων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ, όπως η εξόρυξη μεταλλευμάτων, η γεωργία και επαγγέλματα επεξεργασίας χαρτιού, ξύλου, χημικών και τροφίμων (GOLD, 2021).

Σε ποσοστό 1-3% των ασθενών με ΧΑΠ, η νόσος οφείλεται σε έλλειψη άλφα-1-αντιθρυψίνης, ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου. Η έλλειψη της άλφα-1-αντιθρυψίνης μπορεί να επηρεάσει το συκώτι και τους πνεύμονες. Επιπλέον, πολυμορφισμοί πολλών γονιδίων ή συνδυασμοί γονιδίων μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ, ενώ μεμονωμένα γονίδια μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένους φαινότυπους της ΧΑΠ. Άτομα τα οποία καπνίζουν και πάσχουν από άσθμα (χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών) είναι πιο επιρρεπή στο να εμφανίσουν ΧΑΠ. Τέλος, όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στην παιδική ηλικία μητέρες που καπνίζουν, συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις, άσθμα στην παιδική ηλικία και βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ. Η πιθανότητα ανάπτυξης ΧΑΠ, που αποδίδεται στους παραπάνω κινδύνους της πρώιμης παιδικής ηλικίας, μπορεί να είναι τόσο μεγάλη όσο αυτή που αποδίδεται στο κάπνισμα (GOLD, 2021).

### **2.3 Θεραπευτικές προσεγγίσεις της ΧΑΠ**

Στόχος της θεραπείας της ΧΑΠ είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η αποφυγή εισπνοής

επιβλαβούς αέρα, καθώς δεν υπάρχουν θεραπείες ίασης της ασθένειας. Επομένως, η θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ περιλαμβάνει την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου για την αποφυγή της επιδείνωσης της νόσου και την φαρμακευτική αντιμετώπιση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση των ασθενών περιλαμβάνει συμβουλές για την διακοπή του καπνίσματος, οδηγίες για τη φυσική άσκηση και διατροφικές συμβουλές. Στόχος της αντιμετώπισης της νόσου είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η αύξηση της αντοχής στην άσκηση, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η πρόληψη και η θεραπεία των επιπλοκών και η ανάσχεση της εξέλιξης της νόσου.

Η θεραπεία της ΧΑΠ διακρίνεται σε φαρμακολογική και μη φαρμακευτική. Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τα βρογχοδιασταλτικά (β2-αγωνιστές και αντιχολινεργικά) και τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, ενώ η μη φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει την οξυγονοθεραπεία, την αποκατάσταση και τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Κάθε σχήμα θεραπείας είτε αυτό αφορά την χορήγηση ή μη φαρμάκων θα πρέπει να είναι εξατομικευμένο, αφού η σχέση μεταξύ της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας και της σοβαρότητας των παροξύνσεων μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή (GOLD, 2021).

### *2.3.1 Φαρμακολογική αντιμετώπιση*

Έως και σήμερα, κανένα από τα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ δεν έχει δείξει να τροποποιεί την βραχυπρόθεσμη επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας. Τα είδη φαρμάκων που συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ επιλέγονται κυρίως με βάση την διαθεσιμότητα τους, το κόστος αλλά και την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία.

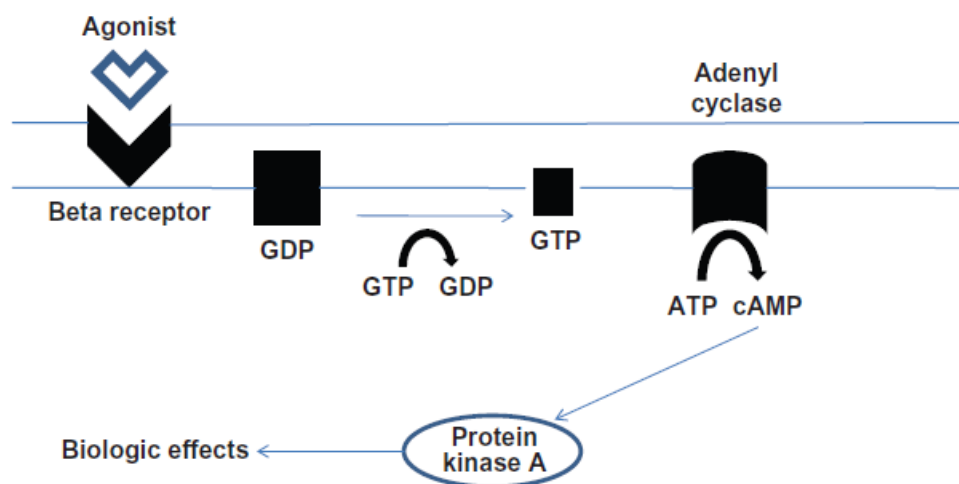
#### *2.3.1α Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα*

Η δύσπνοια είναι ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα της ΧΑΠ και ένας από τους πιο συνηθισμένους λόγους για τη χρήση φαρμάκων. Τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης μειώνουν τον όγκο των πνευμόνων μειώνοντας την παγίδευση αέρα και διευκολύνουν την κένωση των πνευμόνων. Προκαλούν χαλάρωση (χάλαση) των μυών στα τοιχώματα των αεραγωγών και μειώνουν τη στένωση που υπάρχει. Η επακόλουθη βελτίωση της εισπνευστικής ικανότητας οδηγεί σε μειωμένη δύσπνοια και βελτιωμένη αντοχή στην άσκηση. Τα διαθέσιμα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης περιλαμβάνουν τους β2-αγωνιστές και τα αντιχολινεργικά (Ejiofor & Turner, 2013).

#### **β2-αγωνιστές**

Οι β2 αγωνιστές δεσμεύονται στους αδρενεργικούς υποδοχείς B2AR (β2-adrenergic receptor) οι οποίοι εντοπίζονται σε υψηλή πυκνότητα στα λεία μυϊκά κύτταρα των

αεραγωγών (Εικόνα 1). Η αλληλεπίδραση του υποδοχέα με τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες G διεγείρει την παραγωγή ενδοκυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση στόχων που μεσολαβούν στη χάλαση των λείων μυών. Οι ακριβείς στόχοι είναι άγνωστοι, αλλά πιθανώς περιλαμβάνουν την κινάση της ελαφριάς αλυσίδας μυοσίνης και τον ασβεστο-εξαρτώμενο διάυλο καλίου. Περιλαμβάνουν τους βραχείας δράσης β2-αγωνιστές (SABA-Short-Acting Beta-Agonist) και τους μακράς δράσης β2-αγωνιστές (LABA-Long-Acting Beta-Agonist).



**Εικόνα 1:** Μηχανισμός δράσης β2 αγωνιστών (Ejiofor & Turner, 2013)

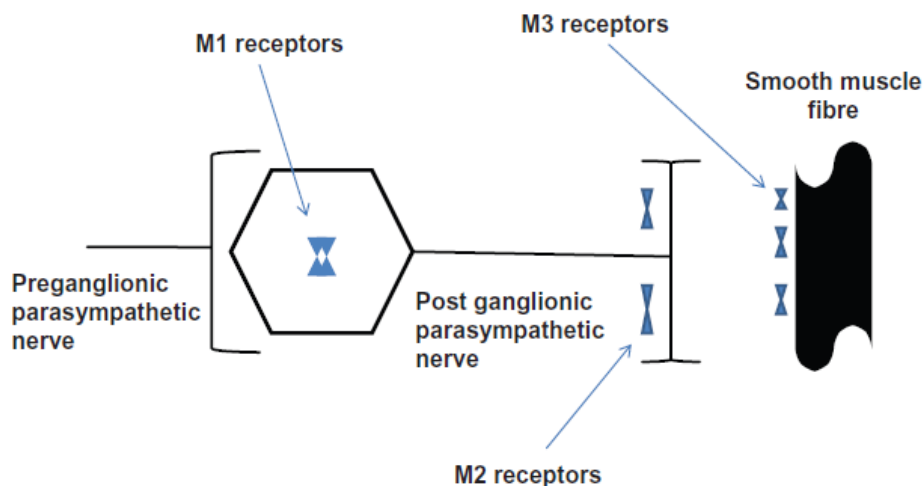
Τα SABA χρησιμοποιούνται τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια αντιμετώπιση της ΧΑΠ, με πιο συχνά τη σαλβουταμόλη. Μετά τη χορήγηση, η έναρξη της δράσης είναι εντός 3 λεπτών με μέγιστη δράση μετά από 2,5 ώρες ενώ η διάρκεια δράσης είναι μεταξύ 4 και 6 ωρών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση SABA για τουλάχιστον επτά ημέρες βελτιώνει τη λειτουργία των πνευμόνων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ (Ejiofor & Turner, 2013).

Η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη ανήκουν στους αγωνιστές μακράς δράσης (LABA) με παρατεταμένη διάρκεια δράσης που διατηρείται 12 ώρες μετά την εισπνοή μιας εφάπαξ δόσης. Η ισχύς και η ταχύτητα δράσης τους καθιστούν αυτή την κατηγορία φαρμάκων αποτελεσματική τόσο για γρήγορη ανακούφιση όσο και για παρατεταμένη δράση. Η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη χαρακτηρίζονται ως λιπόφιλα μόρια, και η σχετική υδατοδιαλυτότητά τους επιτρέπει να διαχέονται γρήγορα στους υποδοχείς B2AR και να προκαλούν βρογχοδιαστολή μέσα σε 1 έως 3 λεπτά, παρόμοια με αυτή των SABA. Και τα δύο φάρμακα έχουν επαρκείς λιπόφιλες ιδιότητες που τους επιτρέπουν να παραμένουν στους ιστούς των αεραγωγών σε κοντινή απόσταση από τους B2AR γεγονός που εξηγεί τη

μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Υπάρχουν επίσης ορισμένα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η σαλμετερόλη δεσμεύεται σε μια επιπλέον θέση εντός του υποδοχέα, ενισχύοντας τη μεγαλύτερη επίδραση του φαρμάκου. Υποθετικά αυτό σημαίνει ότι η σαλμετερόλη θα πρέπει να παρέχει καλύτερη βρογχοδιαστολή. Γενικά, εκτός από τα περιστασιακά επεισόδια ταχυκαρδίας και τρόμου, τόσο τα SABA όσο και τα LABA είναι καλά ανεκτά, ενώ δεν υπάρχει κάποια ανησυχία σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια της χρήσης των β2 αγωνιστών (Ejiofor & Turner, 2013).

### **Αντιχολινεργικά φάρμακα**

Η δράση του παρασυμπαθητικού συστήματος μεσολαβεί τόσο στη σύσπαση των λείων μυών των βρόγχων όσο και στην απελευθέρωση βλέννας στον αυλό των αεραγωγών μέσω της διέγερσης των μουσκαρινικών υποδοχέων, από τους οποίους υπάρχουν πέντε διαφορετικοί τύποι (M1–M5). Ενώ ο ρόλος των υποτύπων M4 και M5 είναι άγνωστος, οι υποτύποι M1-M3 εκφράζονται στους ανθρώπινους πνεύμονες. Οι υποδοχείς M1 εκφράζονται σε περιβρογχικά γάγγλια, ενώ οι υποδοχείς M3 είναι παρόντες στα βρογχικά λεία μυϊκά κύτταρα (Εικόνα 2). Και οι δύο μεσολαβούν στον βρογχοκινητικό τόνο και στην αντανακλαστική βρογχοσυστολή. Οι υποδοχείς M2 βρίσκονται στο μεταγαγγλιακό παρασυμπαθητικό νεύρο και λειτουργούν ως αυτοϋποδοχείς. Η αγωνιστική διέγερση αυτών των υποδοχέων παρέχει ανάδραση και αναστολή της περαιτέρω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης. Έτσι, η βέλτιστη αναστολή της παρασυμπαθητικής οδού θα επιτυγχανόταν με την επιλεκτική δέσμευση των υποδοχέων M1 και M3. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα περιλαμβάνουν τους βραχείας δράσης μουσκαρινικούς ανταγωνιστές (SAMA) και τους μακράς δράσης μουσκαρινικούς ανταγωνιστές (LAMA).



**Εικόνα 2:** Θέση μουσκαρινικών υποδοχέων (Ejiofor & Turner, 2013)

Οι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές βραχείας δράσης, όπως τα SABA, χρησιμοποιούνται τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Το βρωμιούχο ιππρατρόπιο είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και μπλοκάρει όλους τους μουσκαρινικούς υποδοχείς χωρίς επιλεκτικότητα υποτύπου. Η έναρξη της δράσης του είναι μέσα σε λίγα λεπτά, με τη μέγιστη δραστηριότητα να εμφανίζεται μεταξύ 1 και 2 ωρών και τη διάρκεια της δράσης να είναι περίπου 4 ώρες στην πλειονότητα των ασθενών.

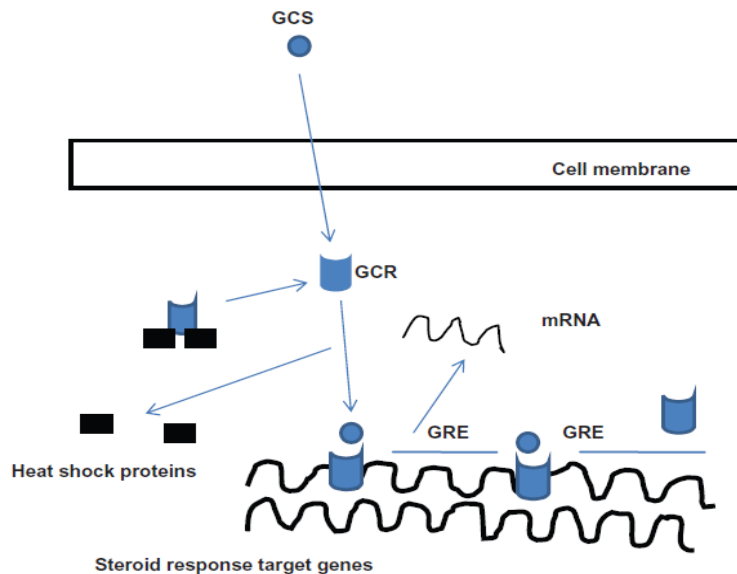
Οι μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές συνδέονται στους υποδοχείς M1–M3 και είναι 10 φορές πιο ισχυροί από το βρωμιούχο ιππρατρόπιο. Μετά τη χορήγηση, η έναρξη της βρογχοδιαστολής εμφανίζεται εντός 30 λεπτών, με μέγιστη δραστηριότητα στις 3 ώρες ενώ διαρκεί από 12-24 ώρες (GOLD, 2021). Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς δράσης είναι το τιοτρόπιο και το γλυκοπυρρόνιο. Το τιοτρόπιο μέσω σύνδεσης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς των βρογχικών λείων μυών αναστέλλει τις χολινεργικές επιδράσεις της ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από τις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων. Το γλυκοπυρρόνιο δρα αναστέλλοντας τη βρογχοσυσταλτική δράση της ακετυλοχολίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών και επομένως διαστέλλει τους αεραγωγούς (Ejiofor & Turner, 2013).

### *2.3.1β Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες*

#### ***Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή***

Στους ασθενείς με ΧΑΠ η τακτική θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS-Inhaled Corticosteroids) βελτιώνει τα συμπτώματα, αυξάνει την πνευμονική λειτουργία, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων. Ωστόσο, γενικά η μονοθεραπεία με ICS δεν συνιστάται και προτιμάται η χορήγηση συνδυασμού ICS με βρογχοδιασταλτικά, αφού θεωρείται πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ.

Ο μηχανισμός δράσης τους προκύπτει από την ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GCR-Glucocorticoid receptor) που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των περισσότερων κυττάρων και την αλληλεπίδραση της αποακετυλάσης της ιστόνης-2 (HDAC2-Histone Deacetylase 2) και του μεταγραφικού παράγοντα Nf-kB (Πυρηνικός παράγοντας κB-Nuclear factor kappa B). Η αποακετυλίωση του GCR με τη μεσολάβηση της HDAC2 του επιτρέπει να δεσμεύεται στο Nf-kB και να ακυρώνει την επίδρασή του ως προφλεγμονώδες μόριο (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3:** Μηχανισμός δράσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (Ejiofor & Turner, 2013)

Η βουδεσονίδη και η φλουτικαζόνη είναι τα δύο ICS που έχουν χρησιμοποιηθεί πιο εκτενώς σε κλινικές δοκιμές που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Η βουδεσονίδη είναι ένα μη αλογονωμένο γλυκοκορτικοειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στο αναπνευστικό σύστημα. Γενικά η βουδεσονίδη αναστέλλει πολλές φλεγμονώδεις διαδικασίες συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής κυτοκινών, της ενεργοποίησης των φλεγμονωδών κυττάρων και της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα. Η φλουτικαζόνη, επειδή είναι πιο λιπόφιλη και επομένως λιγότερο υδατοδιαλυτή, είναι πιο πιθανό να συγκρατηθεί στον αυλό των αεραγωγών. Επομένως έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να απομακρυνθεί από τους αεραγωγούς μέσω κάθαρσης του βλεννογόνου και βήχα (Ejiofor & Turner, 2013).

#### **Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4**

Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της PDE4 (Φωσφοδιεστεράση 4-Phosphodiesterase 4) και είναι μη στεροειδής, αντιφλεγμονώδης δραστική ουσία που προορίζεται να στοχεύει και στη συστηματική φλεγμονή και στη φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της PDE4, η οποία είναι σημαντικό ένζυμο για το μεταβολισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που βρίσκεται στα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά στην παθογένεση της ΧΑΠ. Η ροφλουμιλάστη στοχεύει στους υποτύπους PDE4A, 4B και 4D με παρόμοια δραστηριότητα στο νανογραμμομοριακό εύρος. Η συγγένεια με τους υποτύπους PDE4C είναι 5 έως 10 φορές μικρότερη. Αυτός ο μηχανισμός δράσης και η εκλεκτικότητα ισχύουν επίσης για το Ν-οξειδίο της ροφλουμιλάστης, που είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της ροφλουμιλάστης.

Η αναστολή της PDE4 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου cAMP και αμβλύνει τις σχετιζόμενες με τη ΧΑΠ δυσλειτουργίες των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών και των ινοβλαστών σε πειραματικά μοντέλα (Ejiofor & Turner, 2013).

**Πίνακας 1:** Δραστικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην θεραπεία της ΧΑΠ (GOLD, 2021)

Δραστική ένωση	Εισπνευστική συσκευή	Διάλυμα για νεφελοποιητή	Από του στόματος χρήση	Ένεση
<b>β2 αγωνιστές</b>				
<b>SABA</b>				
Φενοτερόλη-Fenoterol	MDI	√	Δισκίο & Σιρόπι	
Λεβαλβουτερόλη-Levalbuterol	MDI	√		
Σαλβουταμόλη-Salbutamol	MDI & DPI	√	Δισκίο & Σιρόπι	√
Τερβουταλίνη-Terbutaline	DPI		Δισκίο	√
<b>LABA</b>				
Αρφορμοτερόλη-Arformoterol		√		
Φορμοτερόλη-Formoterol	DPI	√		
Ινδακατερόλη-Indacaterol	DPI			
Ολοδατερόλη-Olodaterol	SMI			
Σαλμετερόλη-Salmeterol	MDI & DPI			
<b>Αντιχολινεργικά</b>				
<b>SAMA</b>				
Βρωμιούχο ιπρατρόπιο-Ipratropium bromide	MDI	√		
Βρωμιούχο οξιτρόπιο-Oxitropium bromide	MDI			
<b>LAMA</b>				
Βρωμιούχο ακλινίδιο-Aclidinium bromide	DPI & MDI			
Βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο-Glycopyrronium bromide	DPI		Διάλυμα	√
Τιοτρόπιο-Tiotropium	DPI & SMI & MDI			
Αμεκλιδίνιο-Umeclidinium	DPI			
Γλυκοπυρρόνιο-Glycopyrrolate		√		
Revefenacin		√		
<b>SABA/SAMA</b>				
Fenoterol/ipratropium	SMI	√		
Salbutamol/ipratropium	SMI & MDI	√		
<b>LABA/LAMA</b>				

Formoterol/acclidinium	DPI			
Formoterol/glycopyrronium	MDI			
Indacaterol.glycopyrronium	DPI			
Vilanterol/umeclidinium	DPI			
Olodaterol/tiotropium	SMI			
<b>Μεθυλξανθίνες</b>				
Αμινοφυλλίνη-Aminophylline			Διάλυμα	√
Θεοφυλλίνη-Theophylline			Δισκίο	√
<b>LABA/ICS</b>				
Formoterol/beclomethasone	MDI & DPI			
Formoterol/budesonide	MDI & DPI			
Formoterol/mometasone	MDI			
Salmeterol/fluticasone propionate	MDI & DPI			
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI			
<b>LABA/LAMA/ICS</b>				
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI			
Beclomethasone/formoterol/glycopyrronium	MDI			
Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI			
<b>Αναστολείς PDE4</b>				
Ροφλουμιλάστη-Roflumilast			Δισκίο	
<b>Mycolytic agents</b>				
Ερδοστεΐνη-Erdosteine			Δισκίο	
Καρβοστεΐνη-Carbocysteine <sup>+</sup>			Δισκίο	
N-ακετυλοκυστεΐνη-N-acetylcysteine <sup>+</sup>			Δισκίο	

### 2.3.2 Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση

#### **Αποκατάσταση**

Οι στόχοι ενός προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης είναι η μείωση των ημερήσιων συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας της ζωής και η αύξηση της συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες. Οι στόχοι αυτοί υλοποιούνται:

- Με προγράμματα άσκησης. Οι ασθενείς με ΧΑΠ ευεργετούνται από εκπαιδευτικά προγράμματα άσκησης και βελτιώνονται σταδιακά όσον αφορά την αντοχή στην κόπωση, αλλά και όσον αφορά τα συμπτώματα δύσπνοιας και καταβολής δυνάμεων.
- Με κατάλληλη διατροφή. Η απώλεια μυϊκής μάζας και σωματικού βάρους είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα ασθενών με βαριά ΧΑΠ. Η απώλεια βάρους αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα που μειώνει την επιβίωση των ασθενών.
- Με κατάλληλη εκπαίδευση. Αυτή αφορά τη φύση της νόσου αλλά και τρόπους προσαρμογής στις καθημερινές ανάγκες.

Η εφαρμογή ενός προγράμματος αποκατάστασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Η βελτίωση αυτή διαρκεί αρκετό χρόνο μετά την ολοκλήρωσή του.

### **Χορήγηση οξυγόνου**

Ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ( $PaO_2 < 60\text{mm Hg}$ ) πρέπει να θεραπεύονται με συνεχή χορήγηση  $O_2$ . Έχει αποδειχθεί ότι στους ασθενείς αυτούς χορήγηση  $O_2$  για 15 τουλάχιστον ώρες ημερησίως και σε δόση 1-2 lt/min παρατείνει σημαντικά την επιβίωσή τους και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία είναι:

- Υποξυγοναιμία κατά την διάρκεια της ημέρας ( $PaO_2 < 55\text{mm Hg}$ ) όπου απαιτούνται τουλάχιστον 3 μετρήσεις σε διάστημα 2 μηνών και σε περίοδο που ο ασθενής είναι σε σταθεροποιημένη κλινική κατάσταση.
- Ασθενείς με οριακή τιμή  $PaO_2$  (55-60mm Hg) που παρουσιάζουν σημεία πνευμονικής υπέρτασης ή αυξημένο Ht.
- Ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντική υποξυγοναιμία κατά την διάρκεια του ύπνου.

### **Υποστήριξη με μηχανικό αερισμό**

Μέχρι και σήμερα δεν υπάρχουν αντικειμενικές αποδείξεις ότι η υποστήριξη με μηχανικό μη επεμβατικό αερισμό παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση ρουτίνας της σταθεροποιημένης ΧΑΠ.

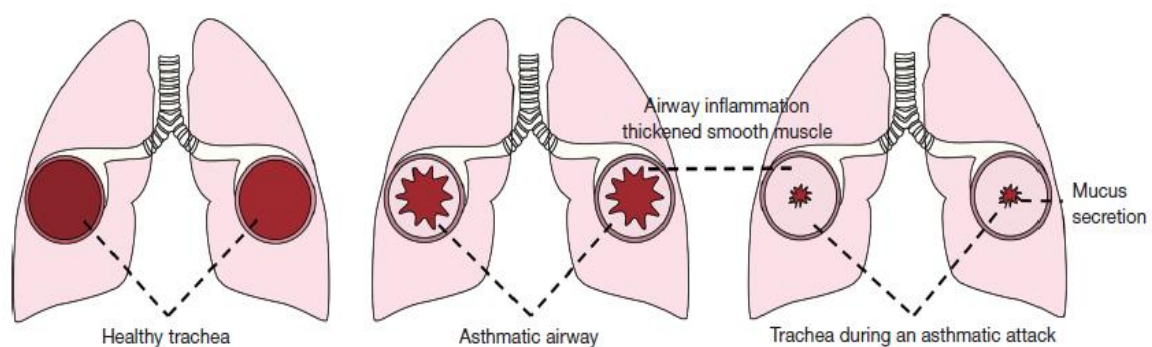
### **Χειρουργικές Θεραπείες**

- Εκτομή εμφυσηματικών περιοχών. Η αφαίρεση εμφυσηματικών κύστεων αποσυμπιέζει τις παρακείμενες πνευμονικές δομές και βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία.
- Χειρουργική μείωση του όγκου του πνεύμονα. Αφαίρεση τμήματος του πνεύμονα, ιδίως εμφυσηματικών περιοχών που βρίσκονται στα ανώτερα τμήματα των πνευμόνων, σε επιλεγμένους ασθενείς βελτιώνει τη δύσπνοια και την ποιότητα ζωής. Ασθενείς που είναι υποψήφιοι για τη θεραπεία είναι οι ασθενείς με υπερβολική δύσπνοια παρά τη θεραπεία, οι ασθενείς με σημαντική ελάττωση του  $FEV_1$  (<40% της προβλεπόμενης τιμής) και με εμφυσηματικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται κυρίως στους άνω λοβούς.
- Μεταμόσχευση πνεύμονα. Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ η μεταμόσχευση πνεύμονα (ενός ή δύο λοβών) βελτιώνει την ποιότητα ζωής και αυξάνει την επιβίωση. Κριτήρια παραπομπής για τη μεταμόσχευση πνεύμονα είναι:  $FEV_1 < 35\%$  του προβλεπόμενου,  $PaO_2 < 55\text{mm Hg}$ ,  $Paco_2 > 50\text{mmHg}$  και πνευμονική υπέρταση.

### 3. ΑΣΘΜΑ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH Guidelines), το άσθμα ορίζεται ως «μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή στους αεραγωγούς, η οποία προκαλεί επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και βήχα, ιδιαίτερα την νύχτα ή νωρίς το πρωί. Στην διαδικασία της φλεγμονής συμμετέχουν διάφοροι τύποι κυττάρων του ανοσοποιητικού όπως τα δικτυοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα καθώς και επιθηλιακά κύτταρα. Αυτά τα επεισόδια συνήθως συνδέονται με εκτεταμένη, αλλά μεταβλητή απόφραξη της ροής του αέρα, η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη είτε αυθόρμητα είτε με θεραπεία. Η φλεγμονή προκαλεί επίσης μια σχετική αύξηση της υπάρχουσας βρογχικής υπερευαισθησίας σε μία ποικιλία ερεθισμάτων».

Το άσθμα παρουσιάζει εξάρσεις, που ονομάζονται κρίσεις άσθματος και υφέσεις με συμπτώματα που άλλοτε είναι ήπια, ενώ άλλες φορές χειροτερεύουν. Οι κρίσεις άσθματος είναι το αποτέλεσμα της στένωσης των αεραγωγών που συμβαίνει μέσω τριών κύριων μηχανισμών: οίδημα, εκκρίσεις και συστολή των μυών των βρόγχων (Εικόνα 4). Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με άσθμα έχουν μία κρίση άσθματος κάθε χρόνο, ενώ η περίοδος μετά από την κρίση είναι επικίνδυνη για την επανάληψη ενός επεισοδίου άσθματος. Τα επεισόδια άσθματος κυμαίνονται γενικά σε σοβαρότητα με πολλά από αυτά να επιλύονται αυθόρμητα ή με ελάχιστη θεραπεία, ενώ άλλα μπορεί να οδηγήσουν σε επείγουσες επισκέψεις σε νοσοκομεία, νοσηλεία ή/και θάνατο (Mims, 2015).



**Εικόνα 4:** Αλλαγές στους αεραγωγούς σε ασθενείς που πάσχουν από άσθμα (Wang et al., 2019).

Πολλοί παράγοντες κινδύνου πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη του άσθματος, ωστόσο, μέχρι τώρα, το κάπνισμα και η έκθεση σε αλλεργιογόνα είναι οι πιο καλά μελετημένοι παράγοντες κινδύνου (Simkovich et al., 2019). Είναι ενδιαφέρον ότι το άσθμα είναι πιο διαδεδομένο σε χώρες με υψηλότερο εισόδημα και περισσότερες αστικές περιοχές, ενώ είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες πνευμονικές παθήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες, που επηρεάζουν περίπου το 8% των ενηλίκων ή περίπου 20 εκατομμύρια άτομα.

Επιδημιολογικά το άσθμα είναι πολύ πιο διαδεδομένο στις γυναίκες (10,4%) από ότι στους άνδρες (6,2%), σε ανθρώπους στο όριο της φτώχειας (11,8%) και σε εθνικές ή φυλετικές μειονότητες, όπως η μαύρη φυλή (10,2%) και η ισπανική μειονότητα του Πουέρτο Ρίκο (14,9%) (Tianshi et al., 2019). Ειδικότερα στην Ευρώπη σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (ERS), περίπου 30 εκατομμύρια παιδιά και ενήλικες <45 ετών πάσχουν από άσθμα (Velloroulou et al., 2019). Συγκεκριμένα τα ποσοστά επιπολασμού κυμαίνονται από 15% στην Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο σε ποσοστά μικρότερα του 2% σε χώρες όπως η Βοσνία-Ερζεγοβίνη και η Εσθονία αποκαλύπτοντας μεγάλη γεωγραφική διακύμανση, ενώ ο επιπολασμός του άσθματος που αναφέρεται από τους ίδιους τους ασθενείς (self-reported) στο σύνολο των ηλικιών για την Ελλάδα εκτιμάται σε ποσοστό της τάξης του 9% (Kourlaba et al., 2018).

Το άσθμα ανάλογα με την κλινική βαρύτητα των συμπτωμάτων ταξινομείται σε ήπιο, μέτριο και σοβαρό (GINA, 2021). Επιπλέον, με βάση τα συμπτώματα, τον περιορισμό των δραστηριοτήτων, την ανάγκη για χρήση ανακουφιστικής αγωγής, την αναπνευστική λειτουργία και την εμφάνιση ή όχι παροξύνσεων της νόσου κατηγοριοποιείται σε Ελεγχόμενο, Μερικώς ελεγχόμενο και Μη Ελεγχόμενο. (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2:** Ταξινόμηση βαρύτητας του άσθματος (GINA,2020).

Χαρακτηριστικά	Ελεγχόμενο	Μερικώς ελεγχόμενο	Μη ελεγχόμενο
<b>Ημερήσια συμπτώματα</b>	Κανένα (δύο φορές ή λιγότερο/εβδομάδα)	Περισσότερο από δύο φορές/εβδομάδα	>3 χαρακτηριστικά μερικώς ελεγχόμενου άσθματος/εβδομάδα
<b>Περιορισμός των δραστηριοτήτων</b>	Κανένα	Ελάχιστος	
<b>Νυχτερινά συμπτώματα</b>	Κανένα	Ελάχιστα	
<b>Ανάγκη για ανακουφιστική θεραπεία</b>	Καμία	Περισσότερο από δύο φορές/εβδομάδα	
<b>Πνευμονική λειτουργία (PEF ή FEV<sub>1</sub>)</b>	Φυσιολογική	<80% της προβλεπόμενης	
<b>Παροξύνσεις</b>	Καμία	Ένας ή περισσότεροι/έτος	Ένας/εβδομάδα

Με βάση τον κλινικό φαινότυπο οι ασθενείς με άσθμα κατηγοριοποιούνται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Αλλεργικό άσθμα

- Μη-αλλεργικό άσθμα
- Άσθμα όψιμης έναρξης
- Άσθμα με εμμένων περιορισμό της ροής του αέρα
- Άσθμα με παχυσαρκία (GINA, 2021)

Τέλος, οι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση του άσθματος χωρίζονται σε 2 κατηγορίες: στους ενδογενείς, που αφορούν κυρίως το γονιδιακό υπόβαθρο και στους εξωγενείς, που σχετίζονται κυρίως με περιβαλλοντικά αίτια. Το γενετικό υπόβαθρο είναι γνωστό ότι παίζει σημαντικό ρόλο, η δε κληρονομικότητα του άσθματος κυμαίνεται μεταξύ 35% και 95%. Γενετικές μελέτες έχουν εντοπίσει εκατοντάδες γενετικές και επιγενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος. Επίσης, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και ιογενείς λοιμώξεις στα πρώτα στάδια της ζωής αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, ιδιαίτερα εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά. Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι περιβαλλοντικοί ρύποι όπως ο καπνός του τσιγάρου, ο καπνός από την καύση βιομάζας και το όζον, καθώς και τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη άσθματος (National Heart Lung and Blood Institute). Τέλος, άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος είναι η έκθεση σε χημικά, οι αλλαγές στη διατροφή και το στρες (Mims, 2015).

### 3.1 Παθογένεια του άσθματος

Η φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα είναι μια πολυκυτταρική διαδικασία που περιλαμβάνει κυρίως ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, CD4<sup>+</sup> βοηθητικά T λεμφοκύτταρα και δικτυοκύτταρα, με τη διήθηση των ηωσινόφιλων να αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό. Η διαδικασία της φλεγμονής περιορίζεται αυστηρά στις αεροφόρες οδούς αλλά όσο η ασθένεια γίνεται πιο σοβαρή και χρόνια, η διήθηση της φλεγμονής εξαπλώνεται μη οριοθετημένα και απομακρυσμένα σε σημείο που επηρεάζει και τους μικρούς αεραγωγούς και σε ορισμένες περιπτώσεις και τις γειτονικές κυψελίδες. Η φλεγμονώδης αντίδραση στους μικρούς αεραγωγούς φαίνεται να είναι κατά κύριο λόγο εξωτερικά του λείου μυός του αεραγωγού, ενώ στη φλεγμονή των μεγάλων αεραγωγών κυριαρχούν οι υποβλεννογόνοι (Holgate S.T., 2008).

Η φλεγμονή που διαμεσολαβείται από T βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 2 (T helper type 2 lymphocytes-Th2) είναι συνήθης σε χρόνιες αλλεργικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε πολλαπλά σημεία των ιστών και εντοπίζεται στα συγκεκριμένα σημεία στους ασθενείς με άσθμα που συχνά εμφανίζουν συννοσηρότητες όπως είναι η χρόνια ρινίτιδα, ιγμορίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και τροφικές αλλεργίες (Holgate S.T., 2008). Οι πυροδοτητές του άσθματος μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργικά ερεθίσματα όπως ακάρεα οικιακής σκόνης,

υπολείμματα μούχλας και γύρη, και μη αλλεργικά όπως η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και η άσκηση, τα οποία προκαλούν μια σειρά γεγονότων που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Αυξημένα επίπεδα Th2 κυττάρων στους αεραγωγούς απελευθερώνουν συγκεκριμένες κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13, και προάγουν την ηωσινόφιλη φλεγμονή και την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης (immunoglobulin) E (IgE). Η παραγωγή IgE, με τη σειρά της, ενεργοποιεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη και τα κυστεΐνυλο λευκοτριένια, που προκαλούν βρογχοσπασμό (σύσπασση του λείου μυός στους αεραγωγούς), οίδημα και αυξημένη έκκριση βλέννας, τα οποία οδηγούν στα χαρακτηριστικά συμπτώματα του άσθματος (Quirt J. et al., 2018).

### **3.2 Παιδικό άσθμα**

Επιδημιολογικά το παιδικό άσθμα επηρεάζει το 8,3% των παιδιών στις Ηνωμένες Πολιτείες και είναι η συχνότερη χρόνια ασθένεια της παιδικής ηλικίας, ενώ ευθύνεται για 50 δις δολάρια ετήσιες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και είναι μια σημαντική αιτία επισκέψεων έκτακτης ανάγκης σε νοσοκομείο (Trivedi & Denton, 2019). Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του άσθματος κυμαίνεται από 1,72% στη Γερμανία έως 13,48% στην Αγγλία και ο επιπολασμός του συριγμού κυμαίνεται από 9,82% στην Ελλάδα έως 55,37% στην Ισπανία. Οι προσαρμοσμένες εκτιμήσεις για το ποσοστό των παιδιών με συριγμό που διαγνώστηκαν με άσθμα παραμένουν υψηλότερες στην Αγγλία σε ποσοστό 38,14% και χαμηλότερες στην Ισπανία σε ποσοστό 15,94% (Uphoff et al., 2017).

Ειδικότερα, στην ανάπτυξη του παιδικού άσθματος εμπλέκεται η περιγεννητική περίοδος με παράγοντες που εκτείνονται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς έως χαρακτηριστικά όπως το φύλο του παιδιού και η παρουσία ατοπίας. Παρακάτω παρατίθενται οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παιδικού άσθματος. Αναλυτικότερα η γενετική του άσθματος είναι ένα περίπλοκο θέμα καθώς πολλά γονίδια πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη άσθματος. Εν συντομία, μέσω μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS: Genome-wide association study) έχει διαπιστωθεί σημαντική συσχέτιση με το άσθμα στα ακόλουθα γονίδια: τα ORMDL3 και GSDML στο χρωμόσωμα 17q21, το IL33 στο χρωμόσωμα 9p24, το HLA-DR/DQ στο χρωμόσωμα 6p21, το IL1RL1/IL18R1 στο χρωμόσωμα 2q12, το WDR36/ TSLP στο χρωμόσωμα 5q22 και το IL13 στο χρωμόσωμα 5q31. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι συγκεκριμένα γονίδια, όπως το PFYNN1, παρατηρούνται σε συγκεκριμένες φυλετικές/εθνικές μειονότητες που πάσχουν από άσθμα, όπως οι Αφροαμερικάνοι. Επιπλέον, το οικογενειακό ιστορικό και η κληρονομική προδιάθεση φαίνεται να είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος, με το ιστορικό

ύπαρξης άσθματος στην μητέρα να σχετίζεται πιο έντονα με την ανάπτυξη άσθματος στο παιδί (Trivedi & Denton, 2019).

Επιπλέον παράγοντες πριν από τη γέννηση του παιδιού που σχετίζονται με την εμφάνιση άσθματος είναι το κάπνισμα της μητέρας, η διατροφή κατά τη κύηση και το είδος του τοκετού. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος στα παιδιά, με υψηλότερο κίνδυνο να έχουν τα παιδιά που οι μητέρες τους κάπνιζαν μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου τρίμηνου της εγκυμοσύνης. Η μητρική διατροφή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εμπλέκεται επίσης στην ανάπτυξη άσθματος. Ειδικότερα δίαιτα πλούσια σε βιταμίνη Ε, ψευδάργυρο και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να δρα προστατευτικά, ενώ υψηλή πρόσληψη ζάχαρης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος στους απογόνους. Τέλος, νεογνικός ίκτερος, προεκλαμψία της μητέρας, τοκετός με καισαρική τομή και χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος στην παιδική ηλικία (Trivedi & Denton, 2019).

Όσον αφορά το φύλο, τα αγόρια είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν παιδικό άσθμα, σε σύγκριση με κορίτσια, τουλάχιστον μέχρι την εφηβεία. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το μικρότερο μέγεθος των αεραγωγών στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια κάτω των 10 ετών, το οποίο προδιαθέτει για βρογχική αντιδραστικότητα, σε σύγκριση με κορίτσια της ίδιας ηλικίας, ύψους και βάρους. Τέλος, η παρουσία ατοπίας (παρουσία αντισωμάτων IgE σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα) συνδέεται έντονα με το παιδικό άσθμα. Συγκεκριμένα η «ατοπική πορεία» είναι ένα μοτίβο που περιγράφεται κλινικά σε άτομα με ατοπική νόσο που ξεκινά ως ατοπική δερματίτιδα (ή έκζεμα) στη βρεφική ηλικία, αναπτύσσεται σε αλλεργική ρινίτιδα (ή πυρετό) και στη συνέχεια σε άσθμα αργότερα στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, ευαισθησία σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα σε εσωτερικούς χώρους όπως ακάρεα σκόνης, μούχλα, και αλλεργιογόνα που προέρχονται από τα κατοικίδια κατά την πρώιμη ηλικία συσχετίζονται με ανάπτυξη άσθματος (Trivedi & Denton, 2019).

### **3.3 Άσθμα ενηλίκων**

Το άσθμα είναι μια κοινή πάθηση μεταξύ των ενηλίκων ενώ εκτιμάται ότι επηρεάζει 262 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι προκάλεσε 461.000 θανάτους το 2019 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Φέρει τεράστιες συνέπειες στην οικονομία, την νοσηρότητα και την θνησιμότητα τόσο σε αναπτυσσόμενες όσο και αναπτυγμένες χώρες, εντούτοις η θνησιμότητα στις ανεπτυγμένες χώρες έχει παραμείνει στατική για περισσότερο από μια δεκαετία και είναι σαφές ότι υπάρχει καλύτερη διαχείριση του συγκεκριμένου νοσήματος (Trivedi & Denton, 2019). Ειδικότερα, η παχυσαρκία αποτελεί

παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος σε ενήλικες, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες, αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά περίπου 50%. Δεδομένου ότι οι παχύσαρκοι νοσούντες συνήθως ακολουθούν διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα, διαθέτουν συστηματική φλεγμονή, μεταβολικό σύνδρομο και συν-νοσηρότητες που συνιστούν παράγοντες προδιάθεσης για άσθμα. Όσον αφορά το φύλο, μετά την εφηβεία, οι γυναίκες είναι σαφές ότι επηρεάζονται πιο συχνά από άσθμα, ενώ σε αρκετές μελέτες έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση (Ilmarinen et al., 2015).

Επιπλέον, έχει αναγνωρισθεί ότι το άσθμα είναι μια κατάσταση στην οποία οι ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Το συναισθηματικό στρες μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει το άσθμα και η ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να επηρεάζει τον έλεγχο του άσθματος, με αλλαγές στην παρουσία των συμπτωμάτων και στην θεραπεία. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για το άσθμα είναι το ενεργό κάπνισμα, ενώ ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα που καπνίζουν. Το κάπνισμα αυξάνει τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα του άσθματος και επιταχύνει την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι ασθματικοί καπνιστές παρουσιάζουν συχνότερα και σοβαρότερα συμπτώματα, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, συχνότερες είναι οι επισκέψεις σε επείγοντα ιατρεία λόγω παρόξυνσης, καθώς και η ανάγκη για νοσηλεία. Δεν είναι γνωστό ακόμα αν το κάπνισμα είναι παράγοντας κινδύνου για θανατηφόρο άσθμα, πάντως η θνητότητα στα έξι χρόνια είναι μεγαλύτερη σε καπνιστές απ' ό,τι σε μη καπνιστές ασθματικούς μετά από μια απειλητική για τη ζωή κρίση άσθματος (Ilmarinen et al., 2015).

Όσον αφορά την ατμοσφαιρική ρύπανση οι ρύποι του περιβάλλοντος που προκαλούν διαταραχές στο αναπνευστικό είναι το όζον ( $O_3$ ), τα αιωρούμενα σωματίδια, το διοξείδιο του θείου ( $SO_2$ ), το διοξείδιο του αζώτου ( $NO_2$ ), οι πτητικές οργανικές ενώσεις και το μονοξείδιο του άνθρακα ( $CO$ ). Οι συγκεκριμένοι ρύποι φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος γεγονός που εξαρτάται από τη διάρκεια έκθεσης σε αυτούς, την ποσότητα των ρύπων που εισπνέεται και την ποσότητα που διεισδύει στους πνεύμονες (Ilmarinen et al., 2015). Τέλος υπάρχουν παράγοντες στο χώρο εργασίας, οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα να ευαισθητοποιήσουν τα άτομα και να προκαλέσουν άσθμα, ακόμα και χωρίς συγκεκριμένη προδιάθεση. Το άσθμα που σχετίζεται με την εργασία εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 10–25% των περιπτώσεων άσθματος ενηλίκων και εκδηλώνεται λόγω χημικών παραγόντων όπως το διισοκυανικό τολουόλιο (Ilmarinen et al., 2015).

### 3.4 Θεραπευτικές προσεγγίσεις του άσθματος

Κλινικά το άσθμα χαρακτηρίζεται από μια πλειάδα συμπτωμάτων κυριότερα από τα οποία είναι η δύσπνοια, ο βήχας, ο συριγμός και το σφίξιμο στο στήθος. Τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν την καθημερινότητα του ασθενούς και οδηγούν σε κακή ποιότητα ζωής. Μέχρι και σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία του άσθματος για αυτό και στόχος της διαχείρισής του είναι ο έλεγχος της νόσου προκειμένου να προληφθούν παροξύνσεις και να μειωθεί ο κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας. Άλλοι στόχοι της θεραπείας είναι η ελαχιστοποίηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, η διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας σε φυσιολογικά επίπεδα, η φυσιολογική δραστηριότητα και η ικανότητα για άσκηση (GINA, 2021).

Ακολουθεί μια σύνοψη βασικών συστάσεων από την Παγκόσμια πρωτοβουλία για το άσθμα (GINA):

- i. Σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας έξι ετών και άνω, πρέπει να επιβεβαιώνεται η διάγνωση του άσθματος πριν ξεκινήσει η θεραπεία.
- ii. Εξατομίκευση και προσαρμογή της θεραπείας σε έναν συνεχή κύκλο αξιολόγησης, θεραπείας και επανεξέτασης. Αυτή η στρατηγική θα ελαχιστοποιήσει τα συμπτώματα και θα αποτρέψει τις παροξύνσεις.
- iii. Το άσθμα σε ενήλικες και εφήβους καθώς και σε παιδιά, δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται αποκλειστικά με β2 αγωνιστές βραχείας δράσης (SABA). Όλοι οι ενήλικες, οι έφηβοι και τα παιδιά ηλικίας 6–11 ετών με άσθμα θα πρέπει να ακολουθούν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS). Η συχνότητα της θεραπείας θα πρέπει να εξαρτάται από τη σοβαρότητα του άσθματος του ασθενούς.
- iv. Η θεραπεία του άσθματος για ενήλικες και εφήβους χωρίστηκε σε δύο οδούς, ανάλογα με το εισπνεόμενο ανακουφιστικό φάρμακο, με κάθε διαδρομή να έχει πέντε βήματα.
- v. Για παιδιά ηλικίας πέντε ετών και κάτω, τα επεισόδια συριγμού αντιμετωπίζονται πρώτα με εισπνεόμενο SABA.
- vi. Μόλις το άσθμα ελεγχθεί για 2-3 μήνες, ακολουθεί μείωση της φαρμακευτικής αγωγής ώστε να βρεθεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.
- vii. Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό εάν:
  - Για παιδιά ηλικίας πέντε ετών ή μικρότερα ακολουθεί περαιτέρω έρευνα, εάν ο ασθενής έχει πολύ πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων, αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία ή χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν εναλλακτικές διαγνώσεις.
  - Τα συμπτώματα ή οι παροξύνσεις παραμένουν ανεξέλεγκτες παρά τη μέτρια/υψηλή δόση ICS-LABA.
  - Υπάρχουν ενδείξεις ή υψηλός κίνδυνος παρενεργειών από τη θεραπεία.

- Υπάρχει υποψία τροφικής αλλεργίας ή για άσθμα σχετιζόμενο με την εργασία.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς της GINA 2021, μια βασική αλλαγή από το GINA 2020 είναι η διαίρεση των συστάσεων θεραπείας για ενήλικες και εφήβους σε δύο οδούς όπου:

- Στην οδό 1 (προτείνεται) χρησιμοποιείται χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη ως ανακουφιστικό σε όλα τα στάδια: όποτε απαιτείται στα βήματα 1-2 (ήπιο άσθμα) και καθημερινά (θεραπεία συντήρησης και ανακούφισης, MART ) στα Βήματα 3-5. Το MART προστίθεται επίσης ως νέα θεραπευτική επιλογή για παιδιά 6–11 ετών στα Βήματα 3–4.
- Στην οδό 2 (εναλλακτική) χρησιμοποιείται SABA όποτε απαιτείται σε όλα τα βήματα, καθώς και ICS (Βήμα 2) ή συνδυασμός β2-αγωνιστή μακράς δράσης-ICS (Βήματα 3-5).

Για ενήλικες με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, η GINA κάνει συστάσεις στο Βήμα 5 και των δύο οδών για πρόσθετους μουςκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης και αζιθρομυκίνη, καθώς και βιολογικές θεραπείες για ασθενείς με σοβαρό άσθμα (Εικόνα 5 & 6) (GINA, 2021).

**Εικόνα 5:** Εξατομικευμένη διαχείριση για ενήλικες και εφήβους για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση του μελλοντικού κινδύνου (GINA, 2021)

<b>Ρυθμιστικά και προτεινόμενα ανακουφιστικά φάρμακα (οδός 1):</b> Η χρήση ICS-φορμοτερόλη ως ανακουφιστική θεραπεία μειώνει το ρίσκο παροξύνσεων σε σύγκριση με την χρήση SABA					
<b>Βήμα 1-2</b> Όποτε απαιτείται χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη		<b>Βήμα 3</b> Χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη		<b>Βήμα 4</b> Μέτρια δόση ICS-φορμοτερόλη	
<b>Βήμα 5</b> Συμπληρωματική θεραπεία: LAMA, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Προτείνεται η χρήση υψηλής δόσης ICS-φορμοτερόλη					
Ανακουφιστικά φάρμακα: Όποτε απαιτείται χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη					
<b>Ρυθμιστικά και εναλλακτικά ανακουφιστικά φάρμακα (οδός 2)</b>		<b>Βήμα 1</b> Χρήση ICS όποτε χρησιμοποιείται SABA	<b>Βήμα 2</b> Χαμηλή δόση ICS	<b>Βήμα 3</b> Χαμηλή δόση ICS-LABA	<b>Βήμα 4</b> Μέτρια/υψηλή δόση ICS-LABA
<b>Βήμα 5</b> Συμπληρωματική θεραπεία: LAMA, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Προτείνεται η χρήση υψηλής δόσης ICS-LABA					
Ανακουφιστικά φάρμακα: Όποτε απαιτείται χρήση β2-αγωνιστή βραχείας δράσης					
<b>Εναλλακτική ρυθμιστική θεραπεία</b>		Χαμηλή δόση ICS όποτε γίνεται χρήση SABA ή καθημερινή χρήση LTRA ή SLIT	Μέτρια δόση ICS ή προσθήκη LTRA ή SLIT	Προσθήκη LAMA ή SLIT ή υψηλή δόση ICS	Προσθήκη αζιθρομυκίνης ή LTRA ή χαμηλή δόση OCS

**Εικόνα 6:** Εξατομικευμένη διαχείριση παιδιά ηλικίας 6-11 ετών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση του μελλοντικού κινδύνου (GINA, 2021)

<b>Προτεινόμενα ρυθμιστικά φάρμακα</b>	<b>Βήμα 1</b> Χαμηλή δόση ICS όποτε γίνεται χρήση SABA	<b>Βήμα 2</b> Καθημερινή χαμηλή δόση ICS	<b>Βήμα 3</b> Χαμηλή δόση ICS-LABA ή μέτρια δόση ICS ή πολύ χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη	<b>Βήμα 4</b> Μέτρια δόση ICS-LABA ή χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη	<b>Βήμα 5</b> Υψηλή δόση ICS-LABA ή συμπληρωματική θεραπεία: anti-IgE,
<b>Εναλλακτική ρυθμιστική θεραπεία</b>	Χαμηλή δόση ICS	Καθημερινή χρήση LTRA ή χαμηλή δόση ICS όποτε γίνεται χρήση SABA	Χαμηλή δόση ICS+LTRA	Συμπληρωματική θεραπεία με ποτρώπιο ή LTRA	Προσθήκη anti-IL5 ή χαμηλή δόση OCS
Ανακουφιστικά φάρμακα: Όποτε απαιτείται β2-αγωνιστές βραχείας δράσης ή ICS-φορμοτερόλη					

Η θεραπεία του άσθματος στα μικρά παιδιά ακολουθεί μια σταδιακή προσέγγιση, με φαρμακευτική αγωγή προσαρμοσμένη, ώστε να επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων και να ελαχιστοποιηθεί ο μελλοντικός κίνδυνος παροξύνσεων και παρενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία με ρυθμιστικά φάρμακα θα πρέπει να επανεκτιμάται τακτικά (Εικόνα 7) (GINA, 2021).

**Εικόνα 7:** Εξατομικευμένη διαχείριση παιδιά ηλικίας <6 ετών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση του μελλοντικού κινδύνου (GINA, 2021)

Προτεινόμενα ρυθμιστικά φάρμακα	Βήμα 1	Βήμα 2 Καθημερινή χαμηλή δόση ICS	Βήμα 3 Διπλασιασμός χαμηλής δόσης ICS	Βήμα 4 Αξιολόγηση από ειδικό
Εναλλακτική ρυθμιστική θεραπεία		Καθημερινή χρήση LTRA	Χαμηλή δόση ICS+LTRA	Προσθήκη LTRA ή αύξηση την συχνότητα χρήσης ICS
Ανακουφιστικά φάρμακα: Όποτε απαιτείται β2-αγωνιστές βραχείας δράσης				

### 3.4.1 Φαρμακολογική αντιμετώπιση

Σύμφωνα με τα κριτήρια της GINA (Global Initiative for Asthma) υπάρχουν τρεις κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άσθματος που περιλαμβάνουν ρυθμιστικά, ανακουφιστικά σκευάσματα και βιολογικές θεραπείες. Τα ρυθμιστικά στοχεύουν στην καταστολή της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών και λαμβάνονται συστηματικά κάθε μέρα για μακρύ χρονικό διάστημα για να πετύχουν κλινικό έλεγχο της νόσου. Σε αυτά περιλαμβάνονται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ανταγωνιστές των λευκοτριενίων, β2-αγωνιστές μακράς δράσης, μουσκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς δράσης, θεοφυλλίνη και χρωμόνες. Τα ανακουφιστικά στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αντιμετώπιση της αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών και λαμβάνονται σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι β2-διεγέρτες βραχείας δράσης, από του στόματος ή ενέσιμα κορτικοστεροειδή και μουσκαρινικοί ανταγωνιστές βραχείας δράσης (GINA, 2020; Wendell et al., 2019).

#### 3.4.1α Ρυθμιστικά φάρμακα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως ρυθμιστικά περιλαμβάνουν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ανταγωνιστές των λευκοτριενίων, β2-αγωνιστές μακράς δράσης, μουσκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς δράσης, θεοφυλλίνη και χρωμόνες.

#### **Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή**

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν την διπροπιονική μπεκλομεθαζόνη, τη βουδεσονίδη, τη σικλεσονίδη, τη φλουνισολίδη, τη φουροϊκή φλουτικαζόνη, τη φουροϊκή

μομεταζόνη και τη προπιονική φλουטיκαζόνη, οι οποίες χορηγούνται με εισπνευστικές συσκευές και η πλήρης δράση τους επιτυγχάνεται ύστερα από αρκετές ημέρες θεραπείας. Αυτά τα φάρμακα μειώνουν την υπερανταπόκριση των αεραγωγών και αναστέλλουν τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στις αεροφόρες οδούς (GINA, 2020). Τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν τη φλεγμονή, κυρίως δρώντας στους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, οδηγώντας στην αύξηση της δράσης τους, με αποτέλεσμα την μείωση της μικροαγγειακής διαπερατότητας και την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα ηωσινόφιλα. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς (B2AR), την αντιλευκοπρωτεϊνίαση (SLPI) και την ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) φωσφατάση-1 (Wendell et al., 2019). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να συμβάλλουν στην αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι τα πιο αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα για τον μακροχρόνιο έλεγχο του άσθματος σε συνδυασμό με τους β2-αγωνιστές (Choby & Lee, 2015). Οι περισσότεροι ασθενείς που χρησιμοποιούν ICS δεν παρουσιάζουν παρενέργειες. Οι τοπικές παρενέργειες περιλαμβάνουν στοματοφαρυγγική καντιντίαση (μυκητίαση του στόματος που οφείλεται σε διάφορα στελέχη του μύκητα *Candida*) και δυσφωνία, ενώ οι μακροχρόνιες υψηλές δόσεις αυξάνουν τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών όπως οστεοπόρωση, καταρράκτη και γλαύκωμα (GINA, 2020).

### **β2-αγωνιστές μακράς δράσης (LABA)**

Υπάρχουν πολλοί β2-αγωνιστές μακράς δράσης (LABA) που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του άσθματος, τα οποία περιλαμβάνουν την σαλμετερόλη, την φορμοτερόλη, την βιλαντερόλη και την ολοδατερόλη. Χορηγούνται με εισπνοή και η διάρκεια δράσης είναι 12 ώρες (GINA, 2020). Αυτά τα φάρμακα έχουν πολύ μεγαλύτερα προφίλ ημιζωής στη δέσμευση με τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς εντός των βρογχιολίων από τους β2-αγωνιστές βραχείας δράσης, οδηγώντας σε μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Τα LABA συνιστώνται να χρησιμοποιούνται μόνο στη συνδυαστική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, καθώς τα LABA παρέχουν συμπτωματική ανακούφιση από το άσθμα και τα κορτικοστεροειδή προσφέρουν έλεγχο της υποκείμενης φλεγμονώδους παθολογίας, μειώνοντας έτσι την επανεμφάνιση των παροξύνσεων και τη συνολική θνησιμότητα. Τα πιο κοινά φάρμακα συνδυαστικής θεραπείας περιλαμβάνουν σαλμετερόλη/φλουטיκαζόνη, φορμοτερόλη/βουδεσονίδη, φορμοτερόλη/μομεταζόνη και βιλαντερόλη/φλουטיκαζόνη. Η φορμοτερόλη σε συνδυασμένη χρήση με την βουδεσονίδη χρησιμοποιείται επίσης ως ανακουφιστικό φάρμακο λόγω της γρήγορης έναρξης δράσης της (Wendell et al., 2019). Οι β2 αγωνιστές μακράς δράσης έχουν συσχετιστεί με ταχυκαρδία, κεφαλαλγία ή κράμπες. Πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στο άσθμα

και σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ΧΑΠ λόγω αύξησης του κινδύνου σοβαρών παρενεργειών (GINA, 2020).

### ***Ανταγωνιστές των μουςκαρινικών υποδοχέων μακράς δράσης (LAMA)***

Περιλαμβάνουν το τιοτρόπιο, το γλυκοπυρρόνιο και ουμεκλιδίνιο. Οι μουςκαρινικοί ανταγωνιστές δρουν μέσω δέσμευσης στους μουςκαρινικούς υποδοχείς (MRs) M1, M2 και M3 και αναστέλλοντας τα νευρωνικά και μη νευρωνικά σήματα της ακετυλοχολίνης. Μεταξύ αυτών, οι υποδοχείς M3 βρίσκονται στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, στους βλεννογόνους αδένες και στο αγγειακό ενδοθήλιο κατά μήκος των αεραγωγών. Ο αποκλεισμός αυτών των υποδοχέων οδηγεί σε μείωση της βρογχοσυστολής που προκαλεί η διέγερση του παρασυμπαθητικού, η οποία εμφανίζεται ιδιαίτερα στο άσθμα από ερεθιστικές ουσίες και μπορεί επίσης να εμφανιστεί στο αλλεργικό άσθμα. Διαχωρίζονται πιο αργά από τους υποδοχείς M3 παρά από τους υποδοχείς M2, επιδεικνύοντας μια λειτουργική εκλεκτικότητα (Wendell et al., 2019). Το τιοτρόπιο έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία του άσθματος, ενώ άλλα όπως το βρωμιούχο ακλινίδιο και το Revdefenacin έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ΧΑΠ και θα μπορούσαν να αναπτυχθούν ως φάρμακα και για το άσθμα (Ferrando et al., 2017; GINA, 2021). Τα LAMA συνιστώνται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με LABA για αύξηση της αποτελεσματικότητας έναντι της μονοθεραπείας (Rolla and Brussino, 2018; GINA, 2021).

### ***Ανταγωνιστές υποδοχέων των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων***

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η μοντελουκάστη, η ζαφιρλουκάστη, η πρανλουκάστη και το zileuton. Οι ενώσεις αυτές είναι ανταγωνιστές υποδοχέων των λευκοτριενίων (LTRAs) που στοχεύουν τους υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G (GPCRs), ενώ το zileuton είναι ένας αναστολέας της 5-λιποξυγενάσης (5-LOX) που αναστέλλει το σχηματισμό λευκοτριενίων [λευκοτριένιο B4 (LTB<sub>4</sub>), λευκοτριένιο C4 (LTC<sub>4</sub>), λευκοτριένιο D4 (LTD<sub>4</sub>) και λευκοτριένιο E4 (LTE<sub>4</sub>)]. Αυτοί οι δύο μηχανισμοί αναστέλλουν την δράση των προφλεγμονωδών λευκοτριενίων ή μειώνουν την παραγωγή λευκοτριενίων, οδηγώντας στην μείωση της φλεγμονής και της υπερανταπόκρισης των αεραγωγών. Η κύρια χρήση τους είναι συμπληρωματική στη θεραπεία του ήπιου έως μέτριου άσθματος που δεν ελέγχεται με ένα εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές ή σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή στην θεραπεία του μέτριου άσθματος (Wendell et al., 2019).

#### ***3.4.1β Ανακουφιστικά φάρμακα***

Στα ανακουφιστικά φάρμακα περιλαμβάνονται οι β2-αγωνιστές βραχείας δράσης, από του στόματος ή ενέσιμα κορτικοστεροειδή και μουςκαρινικοί ανταγωνιστές βραχείας δράσης.

### ***β2-αγωνιστές βραχείας δράσης (SABA)***

Οι β2-αγωνιστές βραχείας δράσης περιλαμβάνουν την σαλβουταμόλη και την τερβουταλίνη. Αυτά τα φάρμακα λειτουργούν με παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τα LABA, αλλά με μικρότερη διάρκεια δράσης. Τα εισπνεόμενα SABA παρέχουν γρήγορη ανακούφιση από τα συμπτώματα και τη βρογχοσυστολή, συμπεριλαμβανομένων των οξειών παροξύνσεων. Σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν είναι απαραίτητα και στη χαμηλότερη δόση και συχνότητα που δύναται. Ως παρενέργειες ο τρόμος και η ταχυκαρδία αναφέρονται συνήθως με την πρώτη χρήση ενός SABA (GINA, 2020).

### ***Συστηματικά ή ενέσιμα κορτικοστεροειδή***

Τα συστηματικά και ενέσιμα κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν πρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη και υδροκορτιζόνη. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται βραχυπρόθεσμα για την ανακούφιση της φλεγμονής των αεραγωγών σε περιπτώσεις σοβαρού άσθματος, καθώς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες όταν χρησιμοποιούνται μακροχρόνια (Wendell et al., 2019; GINA, 2020). Η μακροχρόνια χρήση περιλαμβάνει παρενέργειες όπως καταρράκτη, γλαύκωμα, υπέρταση, διαβήτη, καταστολή των επινεφριδίων, οστεοπόρωση (GINA, 2020).

### ***Ανταγωνιστές των μουςκαρινικών υποδοχέων βραχείας δράσης (LABA)***

Οι μουςκαρινικοί ανταγωνιστές βραχείας δράσης που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι το ιπρατρόπιο και το οξιτρόπιο. Είναι παράγωγα του μη ειδικού μουςκαρινικού ανταγωνιστή ατροπίνη, η οποία δρα αναστέλλοντας τη σηματοδότηση των μουςκαρινικών υποδοχέων για τη χαλάρωση των λείων μυών (Wendell et al., 2019). Έχει βρεθεί ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση, σε σοβαρό άσθμα, εισπνεόμενου ιπρατρόπιου που προστίθεται σε θεραπεία με SABA μειώνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η ξηρότητα του στόματος ή η πικρή γεύση είναι οι πιο συχνές παρενέργειες (GINA, 2020). Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με SABA, όπως αλβουτερόλη ή φενοτερόλη, για την αύξηση της αποτελεσματικότητας έναντι της μονοθεραπείας (Wendell et al., 2019).

#### ***3.4.1γ Βιολογικές θεραπείες***

Η πρόσφατη πρόοδος στη κατανόηση των μηχανισμών του σοβαρού άσθματος μας οδήγησαν στην ανακάλυψη καινοτόμων θεραπειών, όπως οι βιολογικοί παράγοντες. Αυτά τα φάρμακα στρέφονται κυρίως εναντίον μορίων που εμπλέκονται στη φλεγμονή τύπου 2, τροποποιώντας έτσι τη φυσική πορεία της νόσου και μειώνοντας τη φλεγμονή των αεραγωγών (Dragonieri & Carpagnano et al., 2021).

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν επίσημα έξι βιολογικοί παράγοντες που έχουν εγκριθεί για χρήση

σε επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από σοβαρό άσθμα (Πίνακας 3). Το πρώτο από αυτά είναι η ομαλιζουμάμπη (omalizumab), ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που προκύπτει από ανασυνδυασμένο DNA, το οποίο δεσμεύει εκλεκτικά την ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη E (IgE). Συνδέεται στο Fc (fragment crystallizable) τμήμα της ελεύθερης IgE και παρεμποδίζει τη σύνδεση της με τους υποδοχείς FcεRI (Fragment Crystallizable epsilon Region I-τύπος I Fcε υποδοχέα) και FcεRII (Fragment Crystallizable epsilon Region-τύπος II Fcε υποδοχέα), στην μεμβράνη των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων και Β λεμφοκυττάρων, ανακόπτοντας τον φλεγμονώδη καταρράκτη και προφυλάσσοντας επομένως από την εμφάνιση συμπτωμάτων αλλεργικού άσθματος. Οι αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης είναι συχνές αλλά μείζονος σημασίας. Τρεις ακόμη βιολογικοί παράγοντες για την θεραπεία του άσθματος είναι η μεπολιζουμάμπη (mepolizumab), η ρεσιζουμάμπη (reslizumab) και η μπενραλιζουμάμπη (benralizumab), οι οποίοι στοχεύουν το μονοπάτι της ιντερλευκίνης-5 (IL-5). Συγκεκριμένα η μεπολιζουμάμπη και η ρεσιζουμάμπη είναι ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα (IgG1, κ) που στοχεύουν την ανθρώπινη ιντερλευκίνη-5 (IL-5) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Η μπενραλιζουμάμπη (benralizumab) είναι ένα αντι-ηωσινοφιλικό, ανθρωποποιημένο μη φουκοζυλιωμένο, μονοκλωνικό αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1), κ) το οποίο συνδέεται με την άλφα υπομονάδα του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-5 (IL-5Rα) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα. Ο υποδοχέας IL-5 εκφράζεται ειδικά στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων και βασεοφίλων. Η απουσία φουκόζης στην περιοχή Fc της μπενραλιζουμάμπης έχει ως αποτέλεσμα υψηλή συγγένεια για τους FcγRIII υποδοχείς σε ανοσοδραστικά κύτταρα, όπως τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killers, NK). Αυτή οδηγεί σε απόπτωση των ηωσινοφίλων και βασεοφίλων διά μέσου ενισχυμένης εξαρτώμενης από το αντίσωμα κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), η οποία μειώνει την ηωσινοφιλική φλεγμονή. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται πονοκέφαλος και αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (Dragonieri & Carpagnano et al., 2021; GINA, 2020).

Επιπλέον, η ντουπιλουμάμπη (dupilumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-4 (IL-4Rα) που αναστέλλει τις οδούς σηματοδότησης της IL-4 και της IL-13. Παρόμοια με τους προαναφερθέντες βιολογικούς παράγοντες οι ασθενείς εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ωστόσο σε ποσοστό 4-13% των ασθενών έχουν εμφανίσει ηωσινοφιλία. Τέλος, πρόσφατα εγκρίθηκε το Tezupelumab, το οποίο είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (Thymic stromal lymphopoietin), μια κυτοκίνη που προέρχεται από επιθηλιακά κύτταρα και εμπλέκεται στην παθογένεση του άσθματος (Dragonieri & Carpagnano et al., 2021; GINA, 2020).

**Πίνακας 3:** Αδειοδοτημένες βιολογικές θεραπείες (Pelaia et al., 2020)

Αδειοδοτημένες βιολογικές θεραπείες	Στόχοι	Επιδράσεις στον έλεγχο του σοβαρού άσθματος
<b>Omalizumab</b>	IgE	↓ Παροξύνσεις ↑ Ποιότητα ζωής και έλεγχος συμπτωμάτων, FEV <sub>1</sub>
<b>Mepolizumab</b>	IL-5	↓ Ηωσινόφιλα του αίματος και των πτυέλων, Παροξύνσεις ↑ Ποιότητα ζωής και έλεγχος συμπτωμάτων, FEV <sub>1</sub>
<b>Reslizumab</b>	IL-5	↓ Ηωσινόφιλα του αίματος και των πτυέλων, Παροξύνσεις ↑ Ποιότητα ζωής και έλεγχος συμπτωμάτων, FEV <sub>1</sub>
<b>Benralizumab</b>	IL-5Ra	↓ Ηωσινόφιλα του αίματος, Παροξύνσεις ↑ Ποιότητα ζωής και έλεγχος συμπτωμάτων, FEV <sub>1</sub>
<b>Dupilumab</b>	IL-4Ra	↓ Παροξύνσεις ↑ FEV <sub>1</sub>
<b>Tezepelumab</b>	TSLP	↓ Ηωσινόφιλα του αίματος, FeNO, Παροξύνσεις ↑ FEV <sub>1</sub>

### 3.4.1δ Ειδική ανοσοθεραπεία (απευαισθητοποίηση)

Η ειδική ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα (ή θεραπεία απευαισθητοποίησης) πρόκειται για τη χορήγηση προοδευτικά αυξανόμενης ποσότητας εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων σε ασθενείς με αναπνευστικές ασθένειες που προκαλούνται από IgE (AR, αλλεργικό άσθμα) με στόχο την επίτευξη ανοσολογικής ανοχής και την πρόληψη της έναρξης των συμπτωμάτων. Η ειδική ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως σε δύο μορφές: υποδόρια ανοσοθεραπεία (Subcutaneous immunotherapy-SCIT) και υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (Sublingual immunotherapy-SLIT) (Giannetti et al., 2020).

Το SCIT περιλαμβάνει τον εντοπισμό και τη χρήση κλινικά σχετικών αλλεργιογόνων και τη χορήγηση εκχυλισμάτων σε προοδευτικά υψηλότερες δόσεις για την πρόκληση απευαισθητοποίησης ή ανοχής. Σε άτομα με άσθμα και αλλεργική ευαισθητοποίηση, το SCIT σχετίζεται με τη μείωση των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής και τη βελτιωμένη υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Σε σύγκριση με τις φαρμακολογικές επιλογές, τα πιθανά οφέλη του SCIT πρέπει να αντισταθμίζονται έναντι του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών και της ταλαιπωρίας και του κόστους της παρατεταμένης πορείας της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της ελάχιστης μισής ώρας αναμονής που απαιτείται

μετά από κάθε ένεση. Υπάρχουν λίγες μελέτες που συγκρίνουν το SLIT με τη φαρμακολογική θεραπεία για το άσθμα. Μια πρόσφατη δοκιμή του SLIT για ακάρεα οικιακής σκόνης σε ασθενείς με άσθμα έδειξε μέτρια μείωση της χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών με SLIT υψηλών δόσεων. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με άσθμα, η θεραπεία με SLIT που προστέθηκε σε χαμηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών έδειξε αύξηση του χρόνου για την εμφάνιση κρίσεων άσθματος κατά τη διάρκεια της μείωσης της χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (GINA, 2020).

#### *3.4.2 Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση*

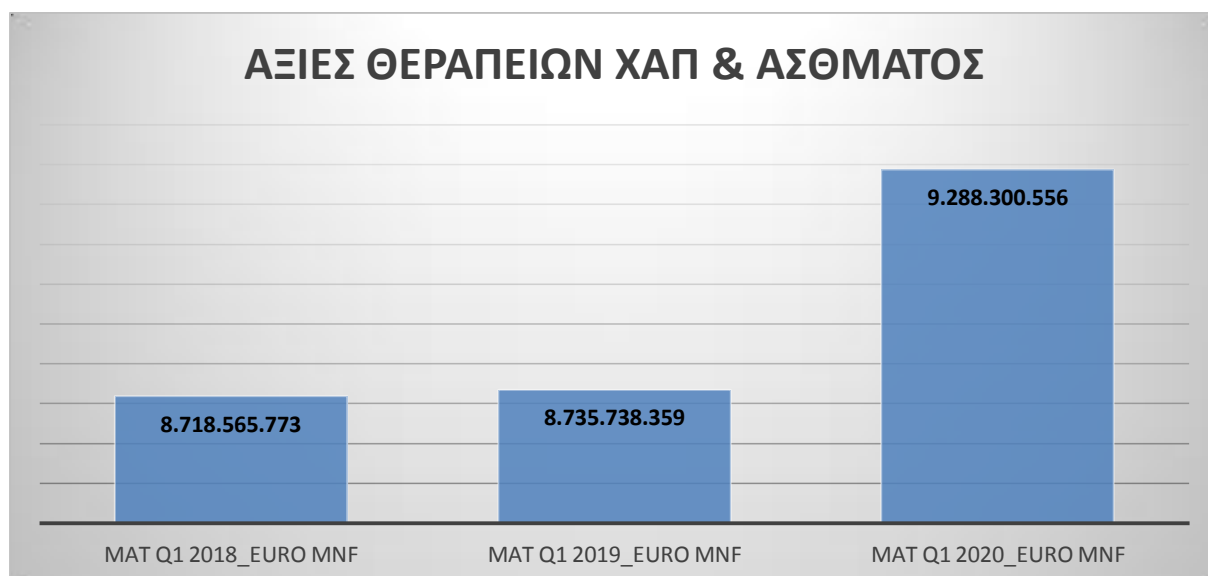
Εκτός από τις φαρμακολογικές θεραπείες, μπορούν να εξεταστούν και άλλες στρατηγικές, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη μείωση του μελλοντικού κινδύνου. Η GINA προτείνει διακοπή καπνίσματος, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, αποφυγή έκθεσης σε επιβαρυνμένους για την αναπνοή επαγγελματικούς χώρους, αποφυγή φαρμάκων που μπορεί να επιδεινώσουν το άσθμα όπως η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), υγιεινή διατροφή με κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά, αποφυγή εσωτερικών αλλεργιογόνων, μείωση βάρους, αποφυγή ρύπων εσωτερικού χώρου και εξωτερικών αλλεργιογόνων, αντιμετώπιση συναισθηματικού στρες, αποφυγή τροφικών αλλεργιογόνων (GINA, 2020).

#### 4. Η ΑΓΟΡΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

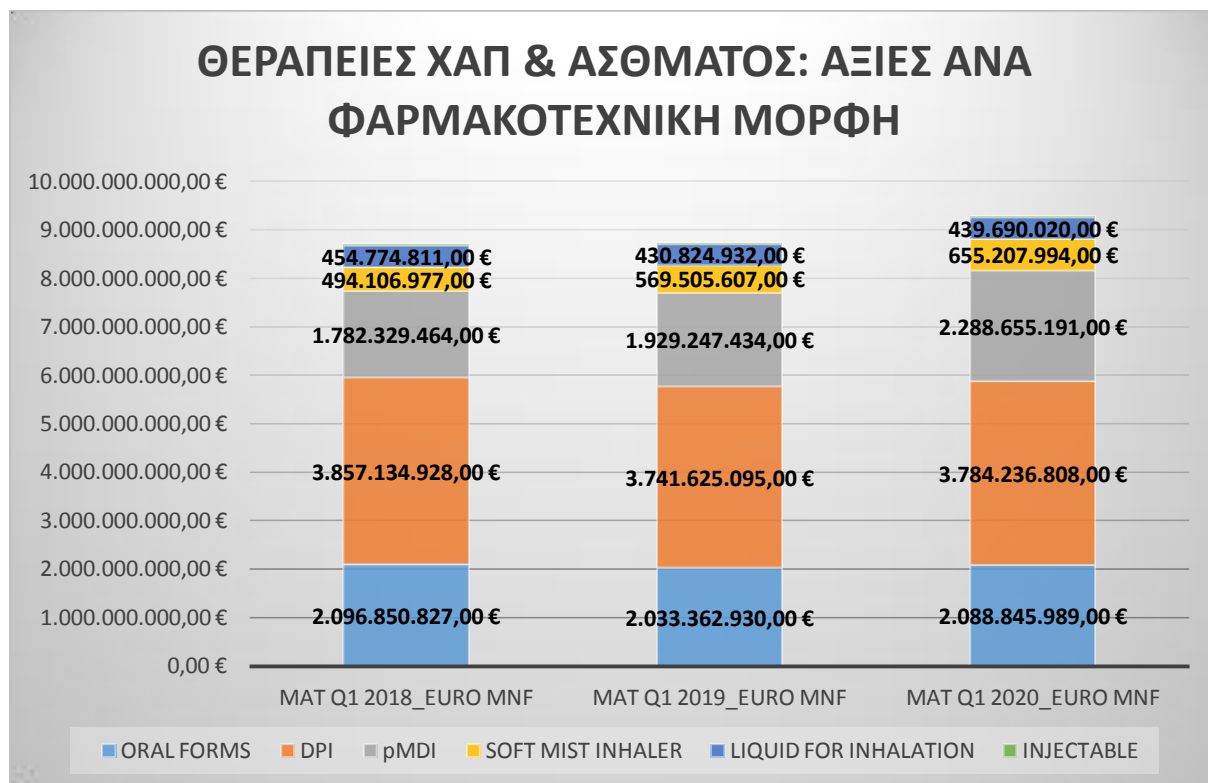
Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και το Άσθμα ανά φαρμακοτεχνική μορφή καθώς και ανά κατηγορία σε αξία σε ευρώ σε τιμή παραγωγού Ex Factory (EURO MNF) για τα έτη 2018 έως 2020.

Σύμφωνα με το Διάγραμμα 1 το μέγεθος της Ευρωπαϊκής αγοράς (2020) είναι ~9 δις ευρώ σε τιμή παραγωγού (Ex Factory), ενώ παρουσιάζει αύξηση της τάξης του 6% σε σχέση με το 2019. Όσον αφορά την αξία ανά φαρμακοτεχνική μορφή σύμφωνα με το Διάγραμμα 2, παρατηρείται ότι μεγαλύτερη αξία εμφανίζουν οι φαρμακοτεχνικές μορφές DPI, pMDI και Oral Forms, ωστόσο οι δοσομετρικές συσκευές εισπνοής υπό πίεση (pMDI) είναι η μοναδική φαρμακοτεχνική μορφή που παρουσιάζει σημαντική αύξηση στην αξία γεγονός που δείχνει την τάση της αγοράς φαρμάκου σε αυτό το είδος φαρμακοτεχνικής μορφής.

**Διάγραμμα 1:** Αξίες θεραπειών ΧΑΠ και άσθματος



**Διάγραμμα 2:** Αξίες θεραπειών ΧΑΠ και άσθματος ανά φαρμακοτεχνική μορφή



#### 4.1 Κατηγορίες φαρμακοτεχνικών μορφών

Ακολουθούν πίνακες των φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη για την θεραπεία της ΧΑΠ και του Άσθματος ανά φαρμακοτεχνική μορφή.

**Πίνακας 4:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα από το στόμα (Oral forms).

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Value 2020 vs 2019
ACEBROPHYLLINE	9.848.300	1.866.443	4.375.190	868.387	830.130	181.750	-81	-79
CLENBUTEROL	16.102.371	1.717.211	14.714.669	1.512.140	8.080.429	1.020.785	-45	-32
TERBUTALINE	12.041.571	840.602	10.031.652	692.484	7.433.806	497.267	-26	-28
PROCATEROL	634.051	64.140	582.833	58.145	503.481	50.464	-14	-13
AMBROXOL! CLENBUTEROL	474.946	12.103.734	395.786	10.741.870	374.546	9.857.947	-5	-8
BAMBUTEROL	8.112.687	1.703.740	7.082.046	1.544.270	6.452.769	1.423.237	-9	-8
AMBROXOL! CLENBUTEROL	12.103.734	2.415.516	10.741.870	2.056.751	9.857.947	1.900.764	-8	-8
AMBROXOL	814.538.257	99.350.725	723.067.005	91.727.750	676.447.781	86.891.071	-6	-5
THEOPHYLLINE	478.248.797	24.037.320	445.854.999	22.083.996	420.143.428	20.889.992	-6	-5
DEXAMETHASONE	121.764.472	46.671.665	121.139.383	37.727.946	124.258.498	36.184.910	3	-4
SALBUTAMOL	58.467.435	6.509.161	51.690.930	5.850.659	48.229.409	5.662.204	-7	-3
HEDERA HELIX! PRIMULA VERIS! THYMUS VULGARE (PLANT)	2.034.330	364.313	2.545.400	480.659	2.337.730	469.176	-8	-2
IPRATROPIUM BROMIDE!	506.844	10.658.598	526.659	11.089.371	508.521	10.838.040	-3	-2

SALBUTAMOL								
MEPIPHYLLINE	161.297.488	9.433.109	156.606.814	9.339.873	156.131.858	9.151.566	0	-2
DOXOFYLLINE	16.627.642	1.613.391	17.330.709	1.686.442	16.970.658	1.666.110	-2	-1
AMINOPHYLLINE	94.190.455	4.970.680	86.027.922	4.527.056	86.647.900	4.543.536	1	0
BROMHEXINE	515.332.250	51.298.855	472.872.723	47.748.366	464.739.406	47.953.160	-2	0
CARBOCISTEINE	23.971.435	1.038.515.611	23.504.947	1.020.376.893	23.728.493	1.035.134.203	1	1
PREDNISON	688.354.904	72.641.125	704.465.167	73.812.485	729.696.929	75.421.220	4	2
MONTELUKAST	772.305.568	216.113.606	789.117.690	212.013.926	828.722.502	218.559.690	5	3
GUAIFENESIN	71.031.277	7.664.143	64.168.842	7.137.496	64.664.921	7.430.437	1	4
THYMUS VULGARE (PLANT)	149.265.799	16.202.528	115.136.275	13.882.117	116.989.857	14.425.399	2	4
DEFLAZACORT	51.121.473	22.293.567	52.695.401	23.369.030	54.104.534	24.393.410	3	4
ACETYLCYSTEINE	1.089.879.915	200.800.759	1.030.033.911	198.695.678	1.022.142.318	209.117.709	-1	5
EDERA HELIX (PLANT)	396.299.955	63.330.394	372.884.798	62.019.269	388.065.824	66.337.881	4	7
PREDNISOLONE	1.576.593.495	119.687.527	1.585.911.167	105.902.089	1.598.891.979	118.036.772	1	11
DEXAMETHASONE	22.846.913	14.594.531	23.793.338	14.897.366	25.649.574	17.002.566	8	14
CROMOGLICIC ACID	3.748.295	2.266.334	4.037.397	2.377.123	4.537.466	2.722.700	12	15
ACETYLCYSTEINE! CHLORPHENAMINE	14.426.910	3.334.494	14.316.192	3.322.671	16.404.984	3.981.738	15	20
ERDOSTEINE	89.966.592	21.648.647	94.369.340	22.721.510	114.393.892	27.713.121	21	22
ACETYLCYSTEINE! ASCORBIC ACID	10.535.620	1.862.801	10.795.140	1.903.312	13.793.690	2.402.433	28	26
EDERA HELIX! THYMUS VULGARE (PLANT)	127.907.161	20.275.557	148.064.960	21.195.800	196.286.382	26.984.731	33	27

**Πίνακας 5:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα σε συσκευή εισπνοής ξηρής σκόνης (DPI-Dry Powder Inhaler).

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
FENOTEROL!	2.463	2.463	2.684	2.684	2.032	2.032	-24	-24
IPRATROPIUM BROMIDE								
MOMETASONE	13.733.370	5.038.346	12.490.020	4.539.329	9.501.150	3.526.614	-24	-22
IPRATROPIUM BROMIDE	5.828.730	1.114.793	5.186.100	991.832	4.334.700	829.075	-16	-16
INDACATEROL	3.158.456	79.485.622	2.762.174	68.542.825	2.425.515	59.189.655	-12	-14
TIOTROPIUM BROMIDE	23.674.951	571.205.041	21.056.241	506.494.016	18.734.028	451.576.075	-11	-11
FLUTICASONE! SALMETEROL	1.372.554.761	692.243.536	1.258.293.509	582.033.474	1.178.895.479	518.948.797	-6	-11
GLYCOPYRRONIUM	4.503.776	122.312.191	4.281.783	115.763.458	3.696.609	103.614.810	-14	-10
SALMETEROL	83.870.297	24.497.238	72.926.340	21.071.903	67.334.370	19.089.899	-8	-9
ACLIDINIUM BROMIDE	2.834.906	194.536.500	2.664.811	181.871.130	2.459.679	168.533.310	-8	-7
FORMOTEROL	542.456.174	127.603.410	494.635.072	114.687.128	476.372.522	108.538.455	-4	-5
BECLOMETASONE	59.087.554	6.493.770	56.737.600	6.069.987	55.117.968	5.836.852	-3	-4
FLUTICASONE	159.824.070	40.650.843	151.688.790	37.940.106	152.153.820	36.616.585	0	-3
BUDESONIDE	909.411.964	98.653.633	869.149.342	93.461.869	881.734.653	93.374.635	1	0
TERBUTALINE	413.375.580	21.394.781	383.400.840	20.145.374	403.300.400	20.392.577	5	1
BUDESONIDE! FORMOTEROL	2.726.368.344	954.903.996	2.733.655.020	887.897.714	2.889.047.374	893.884.053	6	1
ACLIDINIUM BROMIDE! FORMOTEROL	1.697.701	132.789.750	1.881.026	146.582.670	1.919.153	150.227.400	2	2
GLYCOPYRRONIUM! INDACATEROL	7.440.535	205.464.226	8.206.365	226.048.829	8.557.890	235.526.946	4	4

BUDESONIDE! SALMETEROL	1.235.518	401.860	1.796.178	575.564	1.920.080	605.031	7	5
SALBUTAMOL	558.416.146	23.421.501	569.931.814	23.372.421	612.968.836	25.552.303	8	9
MANNITOL	1.694.881	1.806.186	1.881.592	1.895.374	2.091.766	2.059.749	11	9
UMECLIDINIUM BROMIDE	2.182.090	69.238.920	2.982.470	94.042.200	3.296.665	104.312.550	11	11
BECLOMETASONE! FORMOTEROL	595.905.660	162.133.468	685.131.300	185.031.436	783.950.160	211.126.723	14	14
FLUTICASONE FUROATE! VILANTEROL	256.495.590	253.610.064	309.370.830	303.646.472	375.002.220	365.745.539	21	20
UMECLIDINIUM BROMIDE! VILANTEROL	1.874.558	67.842.780	2.679.447	94.060.230	3.463.562	120.735.000	29	28
FLUTICASONE FUROATE! UMECLIDINIUM BROMIDE! VILANTEROL	8.773	290.010	695.767	24.857.070	2.427.629	84.392.143	249	240

**Πίνακας 6:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα σε δοσομετρική συσκευή εισπνοής υπό πίεση (pMDI- Pressurised Metered Dose Inhaler).

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
IPRATROPIUM BROMIDE! SALBUTAMOL	94	18800	62	12400	41	8200	-34	-34
CROMOGLICIC ACID	2.434.760	130.514	2.909.424	155.295	1.709.448	117.930	-41	-24
FORMOTEROL	114.010.320	31.727.964	106.013.600	29.271.013	98.024.070	26.722.816	-8	-9
FLUTICASONE! SALMETEROL	1.317.317.520	374.618.815	1.252.666.320	294.657.229	1.232.825.880	250.702.536	-2	-15
SALMETEROL	174.993.960	32.969.154	154.619.280	28.420.317	139.947.360	25.327.239	-9	-11
BECLOMETASONE! SALBUTAMOL	54.051.000	4.406.369	55.672.200	4.568.199	63.622.000	4.416.832	14	-3
IPRATROPIUM BROMIDE	1.331.166.800	26.858.228	1.284.924.600	25.278.608	1.324.218.500	25.397.119	3	0
FENOTEROL	345.653.800	6.323.074	338.261.400	6.153.542	341.126.800	6.186.583	1	1
BUDESONIDE	394.171.300	25.227.834	402.428.800	25.381.532	401.018.420	25.640.393	0	1
BECLOMETASONE	2.635.187.392	148.406.997	2.526.730.984	141.356.692	2.617.902.568	143.020.452	4	1
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	1.494.551.700	68.675.716	1.482.623.500	67.807.217	1.510.116.000	69.468.428	2	2
FLUTICASONE	689.206.695	72.366.424	708.611.416	71.475.515	736.596.115	73.469.558	4	3
CICLESONIDE	219.318.720	58.340.595	217.741.380	57.335.510	230.880.840	60.287.651	6	5
SALBUTAMOL	16.418.196.739	196.178.590	16.517.171.925	196.089.856	17.313.403.280	205.881.022	5	5
TERBUTALINE	88.000	944	110.800	1.177	115.300	1.247	4	6
FLUTICASONE! FORMOTEROL	398.859.600	115.153.634	411.368.340	117.381.275	453.065.220	126.873.118	10	8
BECLOMETASONE!	2.093.147.024	543.704.833	2.314.128.044	597.913.090	2.604.045.411	671.924.901	13	12

FORMOTEROL								
NEDOCROMIL	7.471.296	1.096.219	1.459.920	296.128	3.251.472	435.151	123	47
BUDESONIDE! FORMOTEROL	549.049	65.885.880	1.061.030	127.323.600	1.606.681	192.801.720	51	51
BECLOMETASONE! FORMOTEROL! GLYCOPYRRONIUM	63.666	10.238.880	941.592	138.369.239	2.678.806	378.993.935	184	174
FORMOTEROL! GLYCOPYRRONIUM	0	0	0	0	6.715	978.360	#ΔΙΑΙΠ/0!	#ΔΙΑΙΠ/0!

**Πίνακας 7:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα σε συσκευή βραδείως κινούμενο εκνεφώματος (**SMI-Soft mist inhaler**).

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
OLODATEROL	338.694	20.919.270	294.064	18.130.680	257.624	15.931.200	-12	-12
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	24.821.400	4.600.162	24.647.280	4.584.916	25.284.960	4.703.390	3	3
TIOTROPIUM BROMIDE	523.848.450	262.993.675	564.613.830	277.310.031	620.949.630	300.685.854	10	8
OLODATEROL! TIOTROPIUM BROMIDE	2.869.947	205.593.870	3.773.502	269.479.980	4.412.485	333.887.550	17	24

**Πίνακας 8:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα σε υγρό για εισπνοή (**Liquid for inhalation**).

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
NEDOCROMIL	1.516.638	387.542	532.298	138.064	12.840	5.278	-98	-96
CROMOGLICIC ACID	1.220.770	217.909	1.105.528	198.823	134.877	24.414	-88	-88
FLUTICASONE	8.577.544	5.953.365	7.841.210	5.576.530	6.519.123	4.819.668	-17	-14
ACETYLCYSTEINE	5.379.835	3.486.214	4.414.006	3.072.547	3.690.713	2.671.143	-16	-13
BECLOMETASONE! SALBUTAMOL	3.575.550	1.181.723	3.596.360	1.187.607	3.523.437	1.163.243	-2	-2
BECLOMETASONE	146.917.051	63.218.473	122.423.263	47.773.130	124.134.938	46.636.632	1	-2
BUDESONIDE	181.941.530	127.627.383	180.398.429	119.870.444	182.857.887	120.710.435	1	1
IPRATROPIUM BROMIDE	204.849.545	63.733.730	201.330.750	62.271.045	205.431.124	63.110.547	2	1
SALBUTAMOL	246.303.997	37.257.286	236.253.303	36.277.404	239.141.517	37.565.024	1	4
TERBUTALINE	41.527.910	8.098.439	39.756.010	7.574.240	41.111.272	7.874.026	3	4
AMBROXOL	107.409.703	23.418.239	94.007.738	21.320.064	96.902.360	22.156.966	3	4
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	57.387.568	12.406.485	59.301.388	12.590.211	64.260.392	13.402.265	8	6
IPRATROPIUM BROMIDE! SALBUTAMOL	10.699.168	107.514.540	12.152.483	112.710.985	13.029.905	119.251.631	7	6

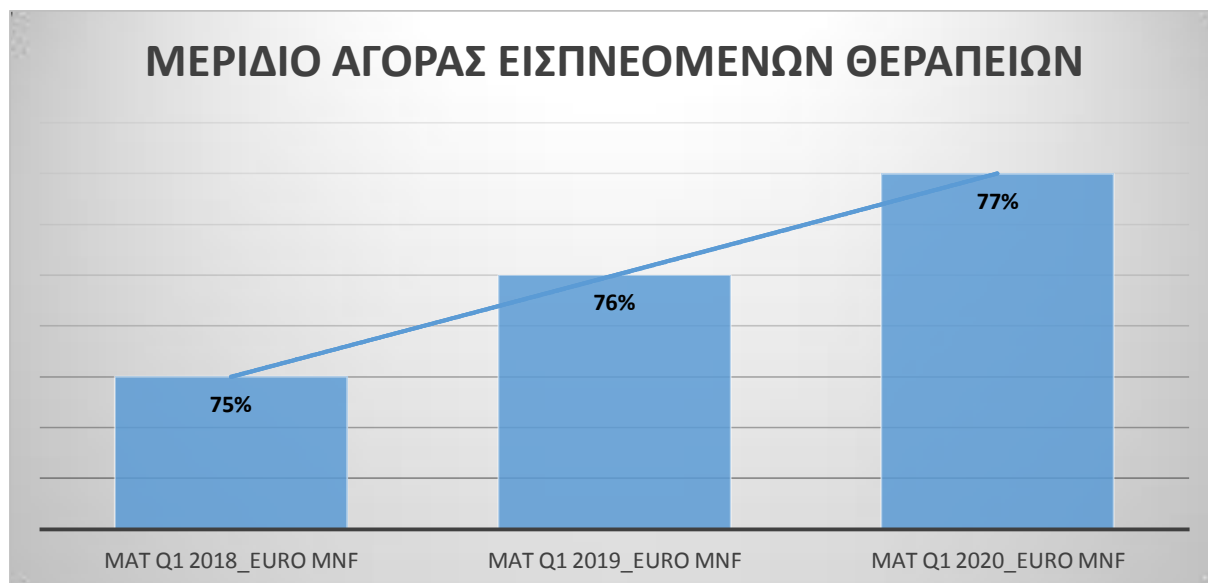
PROCATEROL	37.125	11.673	31.035	9.738	34.890	10.915	12	12
BROMHEXINE	5.708.378	261.810	5.315.617	254.100	5.936.726	287.833	12	13

**Πίνακας 9:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και στο Άσθμα με ένεση (Injectable)

Molecule List	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
BROMHEXINE	821.452	731.033	738.613	654.464	610.917	536.181	-17	-18
FENOTEROL	799.078	1.891.553	705.641	1.704.234	622.239	1.547.993	-12	-9
DOXOFYLLINE	341.576	129.710	328.837	125.070	312.637	118.317	-5	-5
AMBROXOL	3.354.683	1.672.919	3.106.434	1.539.086	2.889.669	1.498.388	-7	-3
THEOPHYLLINE	1.741.596	1.451.758	1.310.373	1.142.002	1.337.977	1.118.611	2	-2
AMINOPHYLLINE	5.720.519	2.313.022	5.642.020	2.316.322	5.541.798	2.345.037	-2	1
ACETYLCYSTEINE	10.325.607	22.607.401	9.370.174	21.275.451	9.270.652	21.778.194	-1	2
SALBUTAMOL	1.248.940	1.156.586	1.306.335	1.094.574	1.265.919	1.203.175	-3	10
TERBUTALINE	1.716.606	1.414.784	1.529.013	1.321.158	1.794.639	1.518.658	17	15

Σύμφωνα με τα στοιχεία από τους πίνακες 4 έως 9 δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα ποσοστά (%) πωλήσεων σε μοναδιαίες δόσεις της κάθε συσκευασίας (Standard Units) και της αξία τους σε ευρώ σε τιμή παραγωγού Ex Factory (EURO MNF) συγκρίνοντας τα έτη 2020 με 2019. Ωστόσο, παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση στην χρήση φαρμακοτεχνικών μορφών από το στόμα, καθώς και ενέσιμων έναντι συσκευών εισπνοής βραδέως κινούμενου εκνεφώματος (Soft Mist Inhaler), ξηρής σκόνης (DPI) και δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI). Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται μείωση στη χρήση φαρμακοτεχνικών μορφών από το στόμα σε σκευάσματα όπως η τερβουταλίνη και η σαλβουταμόλη, ενώ οι ίδιες δραστικές ενώσεις παρουσιάζουν αύξηση στη χρήση σε συσκευές ξηρής σκόνης (DPI) και δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI). Επίσης σύμφωνα με τους παραπάνω πίνακες, καθώς τη μεγαλύτερη αύξηση παρουσιάζουν τα σκευάσματα διπλής ή τριπλής θεραπείας, παρατηρείται ότι η πληθώρα αυτών των σκευασμάτων χρησιμοποιούνται σε συσκευές εισπνοής βραδέως κινούμενου εκνεφώματος (Soft Mist Inhaler), ξηρής σκόνης (DPI) και δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI). Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από το διάγραμμα 3 που παρατηρείται ότι το μερίδιο αγοράς των εισπνεόμενων θεραπειών αντιστοιχεί σε ποσοστό της τάξης άνω του 75%, με το ποσοστό να αντιστοιχεί στο 77% των συνολικών πωλήσεων (~7,2 δις) το 2020.

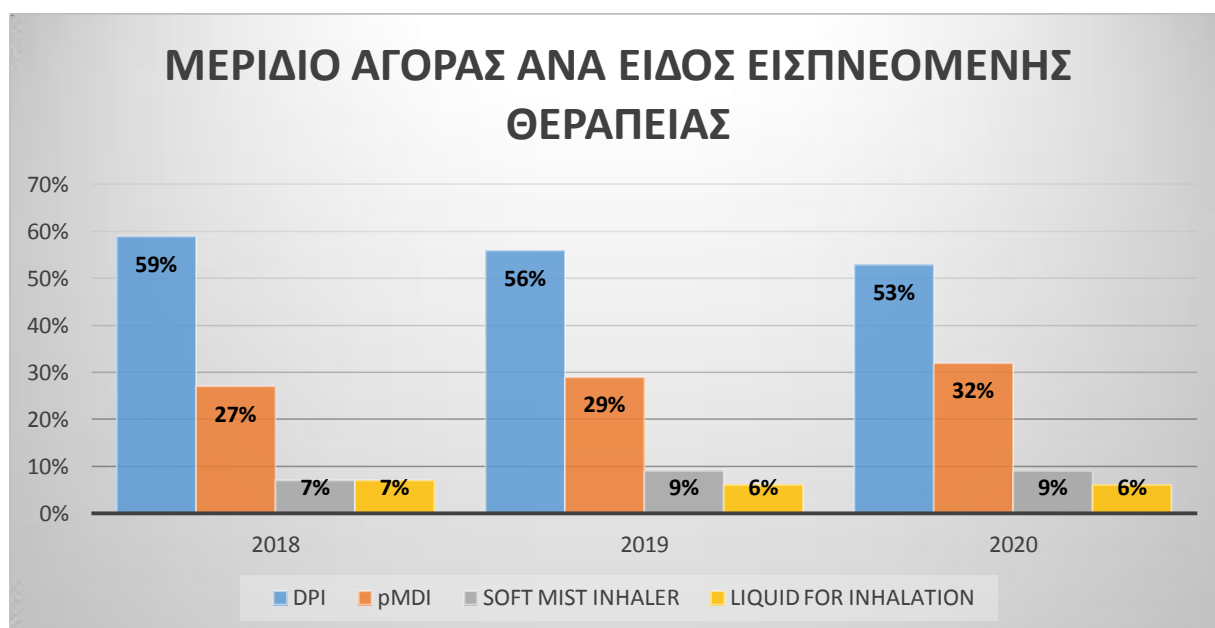
**Διάγραμμα 3:** Μερίδιο αγοράς εισπνεόμενων θεραπειών



**Πίνακας 10:** Αξία εισπνεόμενων θεραπειών

	MAT Q1 2018_EURO	MAT Q1 2019_EURO	MAT Q1 2020_EURO	Gr% 2020 vs 2019
DPI	3.857.134.928,00 €	3.741.625.095,00 €	3.784.236.808,00 €	1
pMDI	1.782.329.464,00 €	1.929.247.434,00 €	2.288.655.191,00 €	19
SOFT MIST INHALER	494.106.977,00 €	569.505.607,00 €	655.207.994,00 €	15
LIQUID FOR INHALATION	454.774.811,00 €	430.824.932,00 €	439.690.020,00 €	2
INHALABLE THERAPIES	8.718.565.773,00 €	8.735.738.359,00 €	9.288.300.556,00 €	7

**Διάγραμμα 4:** Μερίδιο αγοράς ανά είδος εισπνεόμενης θεραπείας



Επιπλέον, σύμφωνα με το διάγραμμα 4, παρατηρείται ότι η πληθώρα των εισπνεόμενων θεραπειών χρησιμοποιούνται σε συσκευές εισπνοής ξηρής σκόνης (DPI), ωστόσο παρατηρείται σταδιακή μείωση της χρήσης των προαναφερθέντων συσκευών και αύξηση της χρήσης δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI) και των συσκευών εισπνοής βραδέως κινούμενου εκνεφώματος (Πίνακας 10). Το pMDI είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη συσκευή, που διατίθεται για τα περισσότερα φάρμακα, έχει χαμηλό κόστος, είναι γρήγορο και εύκολο στη χρήση και κατάλληλο για έκτακτες ανάγκες. Ωστόσο, δεν είναι κατάλληλο για μικρά παιδιά, χαρακτηρίζεται από υψηλή στοματοφαρυγγική εναπόθεση μεγαλύτερων σωματιδίων, ενώ μετρητής δόσεων δεν είναι διαθέσιμος σε όλες τις συσκευές για την αξιολόγηση των υπόλοιπων δόσεων. Στα μειονεκτήματα της συσκευής DPI είναι η ακαταλληλότητα για μικρά παιδιά, ενώ είναι και μερικώς ευαίσθητο στην υγρασία. Τέλος, η συσκευή SMI παρουσιάζει πληθώρα πλεονεκτημάτων καθώς είναι μια συσκευή πολλαπλών δόσεων με υψηλό κλάσμα λεπτών σωματιδίων και εναπόθεση στους πνεύμονες, απαιτεί λιγότερο συντονισμό μεταξύ ενεργοποίησης και εισπνοής σε σύγκριση με άλλες συσκευές, ενώ είναι κατάλληλο για χρήση σε παιδιά (Usmani et al., 2019).

Επίσης παρατηρείται ότι ενώσεις με μεγάλη αξία, όπως οι ενώσεις βρωμιούχο τιοτρόπιο (αξία 300.685.854) και οι συνδυασμοί δραστικών ενώσεων ολοδατερόλη/ βρωμιούχο τιοτρόπιο (αξία 333.887.550), μπεκλομεθαζόνη/ φορμοτερόλη/ γλυκοπυρρόνιο (αξία 378.993.935), μπεκλομεθαζόνη/ φορμοτερόλη (αξία 671.924.901), φλουטיκαζόνη/ σαλμετερόλη (αξία 250.702.536), φουροϊκή φλουטיκαζόνη/ βιλαντερόλη (αξία 365.745.539), μπεκλομεθαζόνη/ φορμοτερόλη (αξία 211.126.723), γλυκοπυρρόνιο/ ινδακατερόλη (αξία 235.526.946), βουδεσονίδη/ φορμοτερόλη (αξία 893.884.053 και φλουטיκαζόνη/ σαλμετερόλη (αξία 518.948.797) χρησιμοποιούνται σε συσκευές εισπνοής βραδέως κινούμενου εκνεφώματος (Soft Mist Inhaler), ξηρής σκόνης (DPI) και δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI) και η πλειονότητα αυτών προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος.

Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός των δραστικών ενώσεων μπεκλομεθαζόνη/ φορμοτερόλη/ γλυκοπυρρόνιο (αξία 378.993.935) προτείνεται σε άτομα άνω των 6 ετών, εάν το άσθμα και η ΧΑΠ είναι μη ελεγχόμενες παρά τη μέτρια ή υψηλή δόση ICS, οι συνδυασμοί μπεκλομεθαζόνη/ φορμοτερόλη (αξία 671.924.901), φλουטיκαζόνη/ σαλμετερόλη (αξία 250.702.536), φουροϊκή φλουטיκαζόνη/ βιλαντερόλη (αξία 365.745.539) και φλουטיκαζόνη/ σαλμετερόλη (αξία 518.948.797) προτείνονται στο βήμα 3 για την θεραπεία συντήρησης ενηλίκων και εφήβων (οδός 2 βλέπε εικόνα 5 σελ.26), ο συνδυασμός βουδεσονίδη/ φορμοτερόλη (αξία 893.884.053) προτείνεται στη ΧΑΠ για την μείωση του κινδύνου σοβαρών παροξύνσεων. Ωστόσο, ο συνδυασμός γλυκοπυρρόνιο/ ινδακατερόλη (αξία 235.526.946) δεν προτείνεται ως διπλή θεραπεία, αλλά μόνο σε συνδυασμό με μομεταζόνη

στο βήμα 4, σε ενήλικες και εφήβους, αν το άσθμα δεν ελέγχεται με μέτρια και υψηλή δόση ICS-LAMA. Τέλος, το βρωμιούχο πιοτρόπιο προτείνεται στην θεραπεία της ΧΑΠ καθώς βελτιώνει την πνευμονική αποκατάσταση και μειώνει της παροξύνσεις και τις σχετικές με αυτές νοσηλείες. (GOLD, 2021; GINA, 2021)

#### 4.2 Μονοθεραπεία έναντι θεραπείας διπλού ή τριπλού συνδυασμού

Ακολουθούν πίνακες των φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη για την θεραπεία της ΧΑΠ και του Άσθματος όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός θεραπευτικών ενώσεων.

**Πίνακας 11:** Φαρμακευτικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην ΧΑΠ και στο Άσθμα.

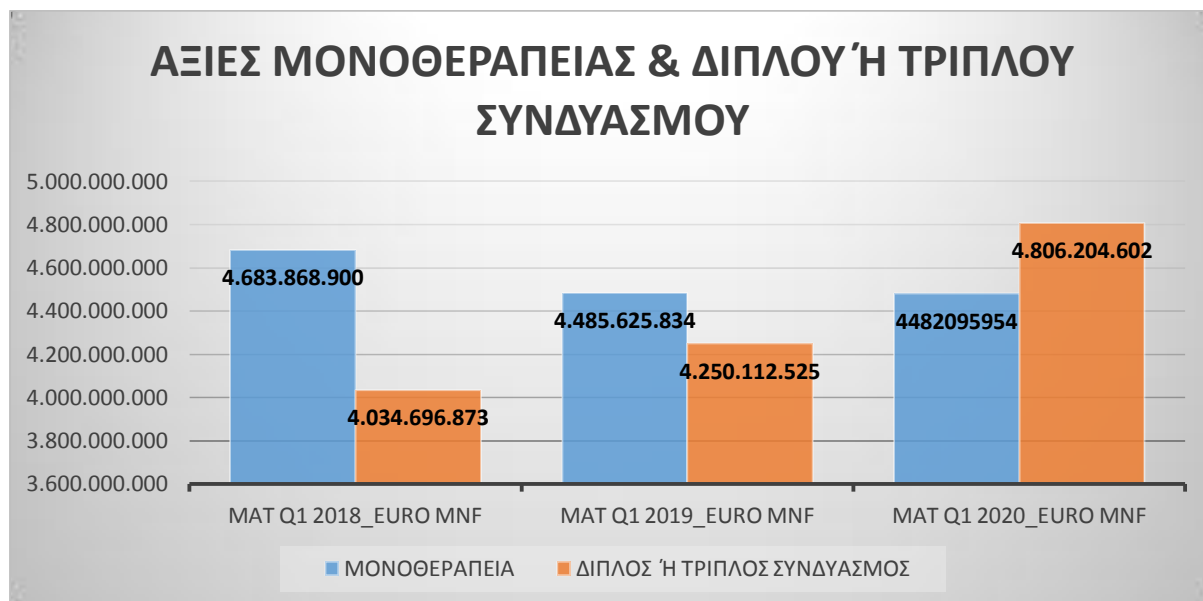
Molecule List	Form	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
NEDOCROMIL	LIQUID FOR INHALATION	1.516.638	387.542	532.298	138.064	12.840	5.278	-98	-96
CROMOGLICIC ACID	LIQUID FOR INHALATION	1.220.770	217.909	1.105.528	198.823	134.877	24.414	-88	-88
ACEBROPHYLLINE	ORAL FORMS	9.848.300	1.866.443	4.375.190	868.387	830.130	181.750	-81	-79
CLENBUTEROL	ORAL FORMS	16.102.371	1.717.211	14.714.669	1.512.140	8.080.429	1.020.785	-45	-32
TERBUTALINE	ORAL FORMS	12.041.571	840.602	10.031.652	692.484	7.433.806	497.267	-26	-28
CROMOGLICIC ACID	pMDI	2.434.760	130.514	2.909.424	155.295	1.709.448	117.930	-41	-24
MOMETASONE	DPI	13.733.370	5.038.346	12.490.020	4.539.329	9.501.150	3.526.614	-24	-22
BROMHEXINE	INJECTABLE	821.452	731.033	738.613	654.464	610.917	536.181	-17	-18
IPRATROPIUM BROMIDE	DPI	5.828.730	1.114.793	5.186.100	991.832	4.334.700	829.075	-16	-16
FLUTICASONE	LIQUID FOR INHALATION	8.577.544	5.953.365	7.841.210	5.576.530	6.519.123	4.819.668	-17	-14
INDACATEROL	DPI	3.158.456	79.485.622	2.762.174	68.542.825	2.425.515	59.189.655	-12	-14
ACETYLCYSTEINE	LIQUID FOR INHALATION	5.379.835	3.486.214	4.414.006	3.072.547	3.690.713	2.671.143	-16	-13
PROCATEROL	ORAL FORMS	634.051	64.140	582.833	58.145	503.481	50.464	-14	-13
OLODATEROL	SOFT MIST INHALER	338.694	20.919.270	294.064	18.130.680	257.624	15.931.200	-12	-12
SALMETEROL	pMDI	174.993.960	32.969.154	154.619.280	28.420.317	139.947.360	25.327.239	-9	-11
TIOTROPIUM BROMIDE	DPI	23.674.951	571.205.041	21.056.241	506.494.016	18.734.028	451.576.075	-11	-11
GLYCOPYRRONIUM	DPI	4.503.776	122.312.191	4.281.783	115.763.458	3.696.609	103.614.810	-14	-10
FENOTEROL	INJECTABLE	799.078	1.891.553	705.641	1.704.234	622.239	1.547.993	-12	-9
SALMETEROL	DPI	83.870.297	24.497.238	72.926.340	21.071.903	67.334.370	19.089.899	-8	-9
FORMOTEROL	pMDI	114.010.320	31.727.964	106.013.600	29.271.013	98.024.070	26.722.816	-8	-9
BAMBUTEROL	ORAL FORMS	8.112.687	1.703.740	7.082.046	1.544.270	6.452.769	1.423.237	-9	-8
ACLIDINIUM	DPI	2.834.906	194.536.500	2.664.811	181.871.130	2.459.679	168.533.310	-8	-7

BROMIDE									
FORMOTEROL	DPI	542.456.174	127.603.410	494.635.072	114.687.128	476.372.522	108.538.455	-4	-5
AMBROXOL	ORAL FORMS	814.538.257	99.350.725	723.067.005	91.727.750	676.447.781	86.891.071	-6	-5
THEOPHYLLINE	ORAL FORMS	478.248.797	24.037.320	445.854.999	22.083.996	420.143.428	20.889.992	-6	-5
DOXOFYLLINE	INJECTABLE	341.576	129.710	328.837	125.070	312.637	118.317	-5	-5
DEXAMETHASONE	ORAL SOLIDS	121.764.472	46.671.665	121.139.383	37.727.946	124.258.498	36.184.910	3	-4
BECLOMETASONE	DPI	59.087.554	6.493.770	56.737.600	6.069.987	55.117.968	5.836.852	-3	-4
SALBUTAMOL	ORAL FORMS	58.467.435	6.509.161	51.690.930	5.850.659	48.229.409	5.662.204	-7	-3
FLUTICASONE	DPI	159.824.070	40.650.843	151.688.790	37.940.106	152.153.820	36.616.585	0	-3
AMBROXOL	INJECTABLE	3.354.683	1.672.919	3.106.434	1.539.086	2.889.669	1.498.388	-7	-3
THEOPHYLLINE	INJECTABLE	1.741.596	1.451.758	1.310.373	1.142.002	1.337.977	1.118.611	2	-2
BECLOMETASONE	LIQUID FOR INHALATION	146.917.051	63.218.473	122.423.263	47.773.130	124.134.938	46.636.632	1	-2
MEPIPHYLLINE	ORAL FORMS	161.297.488	9.433.109	156.606.814	9.339.873	156.131.858	9.151.566	0	-2
DOXOFYLLINE	ORAL FORMS	16.627.642	1.613.391	17.330.709	1.686.442	16.970.658	1.666.110	-2	-1
AMINOPHYLLINE	ORAL FORMS	94.190.455	4.970.680	86.027.922	4.527.056	86.647.900	4.543.536	1	0
BROMHEXINE	ORAL FORMS	515.332.250	51.298.855	472.872.723	47.748.366	464.739.406	47.953.160	-2	0
IPRATROPIUM BROMIDE	pMDI	1.331.166.800	26.858.228	1.284.924.600	25.278.608	1.324.218.500	25.397.119	3	0
BUDESONIDE	DPI	909.411.964	98.653.633	869.149.342	93.461.869	881.734.653	93.374.635	1	0
BUDESONIDE	LIQUID FOR INHALATION	181.941.530	127.627.383	180.398.429	119.870.444	182.857.887	120.710.435	1	1
IPRATROPIUM BROMIDE	LIQUID FOR INHALATION	204.849.545	63.733.730	201.330.750	62.271.045	205.431.124	63.110.547	2	1
TERBUTALINE	DPI	413.375.580	21.394.781	383.400.840	20.145.374	403.300.400	20.392.577	5	1
CARBOCISTEINE	ORAL FORMS	23.971.435	1.038.515.611	23.504.947	1.020.376.893	23.728.493	1.035.134.203	1	1
FENOTEROL	pMDI	345.653.800	6.323.074	338.261.400	6.153.542	341.126.800	6.186.583	1	1
BUDESONIDE	pMDI	394.171.300	25.227.834	402.428.800	25.381.532	401.018.420	25.640.393	0	1
BECLOMETASONE	pMDI	2.635.187.392	148.406.997	2.526.730.984	141.356.692	2.617.902.568	143.020.452	4	1
AMINOPHYLLINE	INJECTABLE	5.720.519	2.313.022	5.642.020	2.316.322	5.541.798	2.345.037	-2	1
ACETYLCYSTEINE	INJECTABLE	10.325.607	22.607.401	9.370.174	21.275.451	9.270.652	21.778.194	-1	2
PREDNISONE	ORAL FORMS	688.354.904	72.641.125	704.465.167	73.812.485	729.696.929	75.421.220	4	2
MONTELUKAST	ORAL FORMS	772.305.568	216.113.606	789.117.690	212.013.926	828.722.502	218.559.690	5	3
FLUTICASONE	pMDI	689.206.695	72.366.424	708.611.416	71.475.515	736.596.115	73.469.558	4	3
GUAIFENESIN	ORAL FORMS	71.031.277	7.664.143	64.168.842	7.137.496	64.664.921	7.430.437	1	4
THYMUS VULGARE (PLANT)	ORAL FORMS	149.265.799	16.202.528	115.136.275	13.882.117	116.989.857	14.425.399	2	4
DEFLAZACORT	ORAL FORMS	51.121.473	22.293.567	52.695.401	23.369.030	54.104.534	24.393.410	3	4
SALBUTAMOL	LIQUID FOR INHALATION	246.303.997	37.257.286	236.253.303	36.277.404	239.141.517	37.565.024	1	4
TERBUTALINE	LIQUID FOR INHALATION	41.527.910	8.098.439	39.756.010	7.574.240	41.111.272	7.874.026	3	4
AMBROXOL	LIQUID FOR INHALATION	107.409.703	23.418.239	94.007.738	21.320.064	96.902.360	22.156.966	3	4
ACETYLCYSTEINE	ORAL FORMS	1.089.879.915	200.800.759	1.030.033.911	198.695.678	1.022.142.318	209.117.709	-1	5
CICLESONIDE	pMDI	219.318.720	58.340.595	217.741.380	57.335.510	230.880.840	60.287.651	6	5
SALBUTAMOL	pMDI	16.418.196.739	196.178.590	16.517.171.925	196.089.856	17.313.403.280	205.881.022	5	5

TERBUTALINE	pMDI	88.000	944	110.800	1.177	115.300	1.247	4	6
HEDERA HELIX (PLANT)	ORAL FORMS	396.299.955	63.330.394	372.884.798	62.019.269	388.065.824	66.337.881	4	7
TIOTROPIUM BROMIDE	SOFT MIST INHALER	523.848.450	262.993.675	564.613.830	277.310.031	620.949.630	300.685.854	10	8
SALBUTAMOL	DPI	558.416.146	23.421.501	569.931.814	23.372.421	612.968.836	25.552.303	8	9
MANNITOL	DPI	1.694.881	1.806.186	1.881.592	1.895.374	2.091.766	2.059.749	11	9
SALBUTAMOL	INJECTABLE	1.248.940	1.156.586	1.306.335	1.094.574	1.265.919	1.203.175	-3	10
PREDNISOLONE	ORAL FORMS	1.576.593.495	119.687.527	1.585.911.167	105.902.089	1.598.891.979	118.036.772	1	11
UMECLIDINIUM BROMIDE	DPI	2.182.090	69.238.920	2.982.470	94.042.200	3.296.665	104.312.550	11	11
PROCATEROL	LIQUID FOR INHALATION	37.125	11.673	31.035	9.738	34.890	10.915	12	12
BROMHEXINE	LIQUID FOR INHALATION	5.708.378	261.810	5.315.617	254.100	5.936.726	287.833	12	13
DEXAMETHASONE	ORAL LIQUID	22.846.913	14.594.531	23.793.338	14.897.366	25.649.574	17.002.566	8	14
CROMOGLICIC ACID	ORAL FORMS	3.748.295	2.266.334	4.037.397	2.377.123	4.537.466	2.722.700	12	15
TERBUTALINE	INJECTABLE	1.716.606	1.414.784	1.529.013	1.321.158	1.794.639	1.518.658	17	15
ERDOSTEINE	ORAL FORMS	89.966.592	21.648.647	94.369.340	22.721.510	114.393.892	27.713.121	21	22
NEDOCROMIL	pMDI	7.471.296	1.096.219	1.459.920	296.128	3.251.472	435.151	123	47

Σύμφωνα με τα στοιχεία από τον πίνακα 11 παρατηρείται μείωση στην χρήση μονοθεραπείας για την θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος γεγονός που επιβεβαιώνεται και από το διάγραμμα 5. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες κατά GOLD (Παγκόσμια πρωτοβουλία για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ) και GINA, οι δραστικές ενώσεις νεδοχρωμίλη, acebrophylline, χρωμογλυκικό οξύ, κλενβουτερόλη, βρωμιούχο ιπρατρόπιο (DPI), μομεταζόνη, bromhexine και τερβουταλίνη δεν προτείνονται για την θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος, ενώ η ινδακατερόλη προτείνεται σε συνδυασμό με μομεταζόνη. Εντούτοις, παρατηρείται ότι η χρήση νεδοχρωμίλης σε συσκευές pMDI αυξήθηκε παρά τις οδηγίες κατά GINA και GOLD, όμως σε σύγκριση με το 2018 παρατηρείται μείωση της τάξης του 60% γεγονός που συμβαδίζει με τις οδηγίες για την θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος. Επιπλέον, η δραστική ένωση θεοφυλλίνη, η οποία ανήκει στα παράγωγα της ξανθίνης έχει βρεθεί ότι η τοξικότητα που εμφανίζει είναι δόσοεξαρτώμενη και τα περισσότερα οφέλη αυτού του θεραπευτικού σκευάσματος εμφανίζονται μόνο όταν χορηγούνται σχεδόν τοξικές δόσεις (GOLD, 2021; GINA, 2021). Αντίθετα, η εργοστεΐνη, που παρουσιάζει αύξηση της τάξης του 47%, σύμφωνα με τις οδηγίες κατά GOLD μπορεί να συμβάλει στη μείωση των παροξύνσεων ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη θεραπεία με ICS. Συγκεκριμένα, είναι ένα πολυλειτουργικό φάρμακο με ποικίλες ιδιότητες εκτός από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που το χαρακτηρίζουν, όπως η δράση ως βλεννολυτικός παράγοντας και επίσης η ικανότητα να μειώνει το ιξώδες και τις ελαστικές ιδιότητες των πτυέλων. Αναστέλλει ακόμη και την προσκόλληση των βακτηρίων στις κυτταρικές επιφάνειες και επομένως δρα και ως αντιβακτηριακός παράγοντας (Passi et al., 2020; GINA, 2021; GOLD, 2021).

**Διάγραμμα 5:** Αξίες μονοθεραπείας και διπλού ή τριπλού συνδυασμού



Η μείωση στην χρήση β2-αγωνιστών μπορεί να οφείλεται στις παρενέργειες που αναλύονται στις οδηγίες της GOLD. Η διέγερση των β2 υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία και έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει διαταραχές του καρδιακού ρυθμού σε ευαίσθητους ασθενείς. Επιπλέον, ο σωματικός τρόμος είναι ενοχλητικός σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις β2-αγωνιστών, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Αν και μπορεί να εμφανιστεί υποκαλιαιμία, ειδικά όταν η θεραπεία συνδυάζεται με διουρητικά και η κατανάλωση οξυγόνου μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Ήπιες πτώσεις στη μερική πίεση του οξυγόνου μπορεί να συμβούν μετά τη χορήγηση τόσο των SABA όσο και των LABA, αλλά η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι αβέβαιη. Τέλος, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν αναφερθεί ανησυχίες σχετικά με τη χρήση των β2-αγωνιστών στη διαχείριση του άσθματος, ωστόσο δεν έχει αναφερθεί καμία συσχέτιση μεταξύ της χρήσης β2-αγωνιστών και της απώλειας της πνευμονικής λειτουργίας ή της αυξημένης θνησιμότητας στη ΧΑΠ (GOLD, 2021).

**Πίνακας 12:** Συνδυασμοί φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΧΑΠ και του Άσθματος.

Molecule List	Form	2018_Standard Units	2018_EURO MNF	2019_Standard Units	2019_EURO MNF	2020_Standard Units	2020_EURO MNF	Gr% SU 2020 vs 2019	Gr% Values 2020 vs 2019
IPRATROPIUM BROMIDE! SALBUTAMOL	pMDI	94	18800	62	12400	41	8200	-34	-34
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	DPI	2.463	2.463	2.684	2.684	2.032	2.032	-24	-24
FLUTICASONE!	pMDI	1.317.317.520	374.618.815	1.252.666.320	294.657.229	1.232.825.880	250.702.536	-2	-15

SALMETEROL									
FLUTICASONE! SALMETEROL	DPI	1.372.554.761	692.243.536	1.258.293.509	582.033.474	1.178.895.479	518.948.797	-6	-11
AMBROXOL! CLENBUTEROL	ORAL FORMS	474.946	12.103.734	395.786	10.741.870	374.546	9.857.947	-5	-8
AMBROXOL! CLENBUTEROL	ORAL FORMS	12.103.734	2.415.516	10.741.870	2.056.751	9.857.947	1.900.764	-8	-8
BECLOMETASONE! SALBUTAMOL	pMDI	54.051.000	4.406.369	55.672.200	4.568.199	63.622.000	4.416.832	14	-3
BECLOMETASONE! SALBUTAMOL	LIQUID FOR INHALATION	3.575.550	1.181.723	3.596.360	1.187.607	3.523.437	1.163.243	-2	-2
HEDERA HELIX! PRIMULA VERIS! THYMUS VULGARE (PLANT)	ORAL FORMS	2.034.330	364.313	2.545.400	480.659	2.337.730	469.176	-8	-2
IPRATROPIUM BROMIDE! SALBUTAMOL	ORAL FORMS	506.844	10.658.598	526.659	11.089.371	508.521	10.838.040	-3	-2
BUDESONIDE! FORMOTEROL	DPI	2.726.368.344	954.903.996	2.733.655.020	887.897.714	2.889.047.374	893.884.053	6	1
ACLIDINIUM BROMIDE! FORMOTEROL	DPI	1.697.701	132.789.750	1.881.026	146.582.670	1.919.153	150.227.400	2	2
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	pMDI	1.494.551.700	68.675.716	1.482.623.500	67.807.217	1.510.116.000	69.468.428	2	2
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	SOFT MIST INHALER	24.821.400	4.600.162	24.647.280	4.584.916	25.284.960	4.703.390	3	3
GLYCOPYRRONIUM! INDACATEROL	DPI	7.440.535	205.464.226	8.206.365	226.048.829	8.557.890	235.526.946	4	4
BUDESONIDE! SALMETEROL	DPI	1.235.518	401.860	1.796.178	575.564	1.920.080	605.031	7	5
FENOTEROL! IPRATROPIUM BROMIDE	LIQUID FOR INHALATION	57.387.568	12.406.485	59.301.388	12.590.211	64.260.392	13.402.265	8	6
IPRATROPIUM BROMIDE! SALBUTAMOL	LIQUID FOR INHALATION	10.699.168	107.514.540	12.152.483	112.710.985	13.029.905	119.251.631	7	6
FLUTICASONE! FORMOTEROL	pMDI	398.859.600	115.153.634	411.368.340	117.381.275	453.065.220	126.873.118	10	8
BECLOMETASONE! FORMOTEROL	pMDI	2.093.147.024	543.704.833	2.314.128.044	597.913.090	2.604.045.411	671.924.901	13	12
BECLOMETASONE! FORMOTEROL	DPI	595.905.660	162.133.468	685.131.300	185.031.436	783.950.160	211.126.723	14	14
ACETYLCYSTEINE! CHLORPHENAMINE	ORAL FORMS	14.426.910	3.334.494	14.316.192	3.322.671	16.404.984	3.981.738	15	20
FLUTICASONE FUROATE! VILANTEROL	DPI	256.495.590	253.610.064	309.370.830	303.646.472	375.002.220	365.745.539	21	20
OLODATEROL! TIOTROPIUM BROMIDE	SOFT MIST INHALER	2.869.947	205.593.870	3.773.502	269.479.980	4.412.485	333.887.550	17	24
ACETYLCYSTEINE! ASCORBIC ACID	ORAL FORMS	10.535.620	1.862.801	10.795.140	1.903.312	13.793.690	2.402.433	28	26
HEDERA HELIX! THYMUS VULGARE (PLANT)	ORAL FORMS	127.907.161	20.275.557	148.064.960	21.195.800	196.286.382	26.984.731	33	27
UMECLIDIUM BROMIDE! VILANTEROL	DPI	1.874.558	67.842.780	2.679.447	94.060.230	3.463.562	120.735.000	29	28
BUDESONIDE!	pMDI	549.049	65.885.880	1.061.030	127.323.600	1.606.681	192.801.720	51	51

FORMOTEROL BECLOMETASONE! FORMOTEROL! GLYCOPYRRONIUM	pMDI	63.666	10.238.880	941.592	138.369.239	2.678.806	378.993.935	184	174
FLUTICASONE FUROATE! UMECLIDINIUM BROMIDE! VILANTEROL	DPI	8.773	290.010	695.767	24.857.070	2.427.629	84.392.143	249	240
FORMOTEROL! GLYCOPYRRONIUM	pMDI	0	0	0	0	6.715	978.360	#	#

Σε αντίθεση με τους β2-αγωνιστές, τα αντιχολινεργικά και τα αντιφλεγμονώδη (πίνακας 11), η αγορά φαρμάκου τείνει στον συνδυασμό φαρμακευτικών ενώσεων για την θεραπεία της ΧΑΠ. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 12, την μεγαλύτερη αύξηση παρουσιάζουν τα σκευάσματα διπλής ή τριπλής θεραπείας. Συγκεκριμένα, τα θεραπευτικά σκευάσματα που παρουσιάζουν μείωση δεν ανήκουν στις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ενώσεις για την θεραπεία της ΧΑΠ κατά GOLD και του άσθματος κατά GINA. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από την Παγκόσμια πρωτοβουλία για το Άσθμα (GINA), για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ρύθμισης με ICS και SABA, όποτε απαιτείται, η προσθήκη LABA σε συσκευή εισπνοής βελτιώνει τα συμπτώματα και την πνευμονική λειτουργία, με μειωμένο κίνδυνο παροξύνσεων σε σύγκριση με την ίδια δόση ICS. Η χρήση της εισπνεόμενης θεραπείας με LABA/LAMA/ICS, η οποία έχει αυξηθεί μπορεί να συμβεί με διάφορες προσεγγίσεις και έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη λειτουργία των πνευμόνων και μειώνει τις παροξύνσεις σε σύγκριση με μονοθεραπεία με LAMA ή διπλή θεραπεία με LABA/LAMA ή LABA/ICS. Μια ανάλυση τριών κλινικών δοκιμών τριπλής θεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ με σοβαρό περιορισμό της ροής αέρα και ιστορικό παροξύνσεων έδειξε μια τάση για χαμηλότερη θνησιμότητα με θεραπεία τριπλής εισπνοής σε σύγκριση με θεραπείες που δεν βασίζονται σε ICS. Σε δύο μεγάλες μελέτες ενός έτους εξετάστηκε η μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ που λάμβαναν τριπλή θεραπεία ή θεραπεία με LABA/ICS και βρέθηκε ότι η χρήση τριπλής θεραπείας με υψηλότερη δόση ICS συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα σε σύγκριση με την θεραπεία με LABA/LAMA. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ευεργετική επίδραση της σταθερής δόσης τριπλής εισπνεόμενης θεραπείας στη θνησιμότητα σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΧΑΠ με ιστορικό συχνών και/ή σοβαρών παροξύνσεων που λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία συντήρησης με τριπλή θεραπεία, LABA/ICS ή μονοθεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης. Περαιτέρω αναλύσεις ή μελέτες μπορεί να βοηθήσουν στον προσδιορισμό άλλων υποομάδων ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από την τριπλή θεραπεία (GOLD, 2021).

Οι επί του παρόντος εγκεκριμένοι συνδυασμοί εισπνοών ICS-LABA για τη θεραπεία συντήρησης του άσθματος στο Βήμα 3 περιλαμβάνουν χαμηλές δόσεις προπιονικής φλουטיκαζόνης/ φορμοτερόλης, φουροϊκής φλουטיκαζόνης/ βιλαντερόλης, προπιονικής

φλουטיκαζόνης/ σαλμετερόλης, μπεκλομεταζόνης/ φορμοτερόλης, βουδεσονίδη/ φορμοτερόλης και μομετασόνης/ φορμοτερόλης. Η αποτελεσματικότητα της φουροϊκής φλουטיκαζόνης/ βιλαντερόλης έναντι των συνηθισμένων θεραπειών αναδείχθηκε σε μια μεγάλη μελέτη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος, αλλά δεν υπήρχε διαφορά στον αριθμό των παροξύνσεων. (GINA, 2021) Επιπλέον σύμφωνα με τον πίνακα 12, παρατηρείται ότι ο συνδυασμός των δραστικών ενώσεων βουδεσονίδη/ φορμοτερόλη χρησιμοποιείται σε συσκευές ξηρής σκόνης (DPI) και δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI) με τις πρώτες να παρουσιάζουν μικρή αύξηση της τάξης του 1%, ενώ οι δεύτερες παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση της τάξης του 51%. Σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA οι συσκευές pMDI θεωρούνται το πιο οικονομικά αποδοτικό και αποτελεσματικό μέσο για την θεραπεία του άσθματος δικαιολογώντας την προαναφερθείσα αύξηση.

Τέλος, το φαρμακευτικό σκεύασμα που παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση είναι ο συνδυασμός των δραστικών ενώσεων φουροϊκή φλουטיκαζόνη/ βρωμιούχο ουμεκλινίδιο/ βιλαντερόλη, ο οποίος χρησιμοποιείται στην ΧΑΠ και βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές για το άσθμα αλλά δεν έχει πάρει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, γεγονός που οφείλεται στο ότι αποτελεί μία καινούργια κυκλοφορία, καθώς κυκλοφόρησε το 2018. Στο πλαίσιο μιας μελέτης για το άσθμα, το σκεύασμα συγκρίθηκε είτε με βιλαντερόλη χορηγούμενη σε συνδυασμό με φουροϊκή φλουטיκαζόνη είτε με βιλαντερόλη χορηγούμενη σε συνδυασμό με βρωμιούχο ουμεκλινίδιο, σε 10.355 ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ που διέτρεχαν κίνδυνο εμφάνισης παροξυσμών και των οποίων η νόσος δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά με τη χορήγηση ημερήσιας θεραπείας συντήρησης. Στη μελέτη αυτή, το σκεύασμα μείωσε το ποσοστό των μέτριων και σοβαρών παροξύνσεων σε ένα έτος κατά 15% σε σύγκριση με τη θεραπεία βιλαντερόλης σε συνδυασμό με φουροϊκή φλουטיκαζόνη, και κατά 25% σε σύγκριση με τη θεραπεία βιλαντερόλης χορηγούμενης σε συνδυασμό με βρωμιούχο ουμεκλινίδιο (Parri et al., 2018; GINA, 2021; GOLD, 2021).

## 5. ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

### 5.1.1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από την παρουσία χρόνιας φλεγμονής που είναι κυρίως ουδετερόφιλη, αλλά το 20-40% των ασθενών εμφανίζει φλεγμονή που προκαλείται από ηωσινόφιλα και υπάρχουν επίσης υποομάδες στις οποίες η ουδετερόφιλη φλεγμονή συνδυάζεται με ηωσινόφιλη φλεγμονή (David et al., 2021). Επιπλέον, εμπλέκονται και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, Τ κυττάρων, Β κυττάρων και δενδριτικών κυττάρων. Τα επιθηλιακά κύτταρα διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση της φλεγμονής στη ΧΑΠ. Αυτά τα φλεγμονώδη και δομικά κύτταρα παράγουν στον πνεύμονα ένα σύνθετο δίκτυο φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων χημειοκινών, αυξητικών παραγόντων και λιπιδικών μεσολαβητών. Οι παράγοντες που συνδέονται σαφώς με την παθογόνο φλεγμονή στη ΧΑΠ είναι οι κυτοκίνες, οι δραστικές μορφές οξυγόνου και οι πρωτεάσες (King, 2015).

Οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία και τα συμπτώματα της ΧΑΠ και μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων. Ωστόσο, ακόμη και με τις μέγιστες δοσολογίες εισπνεόμενων θεραπειών, πολλοί ασθενείς παραμένουν συμπτωματικοί, επομένως είναι επείγουσα ανάγκη η εύρεση νέων θεραπευτικών επιλογών, οι οποίες μπορούν να προσφέρουν πρόσθετες βρογχοδιασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στοχεύοντας στις φλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης που σχετίζονται με τη ΧΑΠ (Ferguson et al., 2021; Govoni et al., 2020).

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη φαρμάκων ικανών να ρυθμίζουν τη χρόνια φλεγμονή, η οποία παίζει θεμελιώδη ρόλο στην βλάβη των βρογχικών τοιχωμάτων, όσο και στη βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος (Barnes, 2015). Η έρευνα έχει ως εκ τούτου επικεντρωθεί στην εύρεση νέων στόχων ικανών, αφενός να αναστέλλουν τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων που εμπλέκονται στη ΧΑΠ και αφετέρου στην ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές που θεωρούνται σημαντικοί για τη στρατολόγηση ή ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων ή μεσολαβητών που απελευθερώνονται από αυτά. Ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση αυτών των νέων φαρμάκων, επειδή μια εξασθενημένη απόκριση μέσω των ουδετερόφιλων ή των μακροφάγων μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία απέναντι σε λοιμώξεις σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι βρίσκονται ήδη σε αυξημένο κίνδυνο (King, 2015).

Κατηγορίες φαρμάκων που είναι δυνητικά ικανές να αναστείλουν τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση των κυτταρικών συστατικών της φλεγμονής, τουλάχιστον σε πειραματικό στάδιο, περιλαμβάνουν φάρμακα που ρυθμίζουν μόρια σηματοδότησης, όπως εισπνεόμενοι διπλοί αναστολείς φωσφοδιασπαστών (PDEs), αναστολείς του υποδοχέα χημειοκινών

CXCR2 (ανταγωνιστές CXCR2), αναστολείς κινασών ενεργοποιημένες από μιτογόνο (p38 MAPK), αναστολείς της φωσφοϊνοσιπιδικής 3-κινάσης (PI3K) και μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της IL-17A (Matera et al., 2021; Lo Bello et al., 2020).

Αναλυτικότερα, νέοι εισπνεόμενοι διπλοί αναστολείς PDE3 και PDE4, όπως είναι το μόριο ensifentrine (RPL554), το οποίο βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης III, διερευνήθηκαν για τις πιθανές βρογχοδιασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τους στη ΧΑΠ. Η PDE3 ρυθμίζει τις συγκεντρώσεις της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) στους λείους μυς των αεραγωγών, έτσι ώστε η αναστολή να έχει ως αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυών των αεραγωγών. Η PDE4 ρυθμίζει τις συγκεντρώσεις της cAMP και εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και συνεπώς η αναστολή τους έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η συνδυασμένη αναστολή της PDE3 και της PDE4 μπορεί να έχει αθροιστικά ή συνεργιστικά αποτελέσματα όσον αφορά τόσο την αντιφλεγμονώδη, όσο και τη βρογχοδιασταλτική δράση, δεδομένης της έκφρασης και των δύο ισομορφών PDE σε φλεγμονώδη κύτταρα και κύτταρα των λείων μυών των αεραγωγών (Ferguson et al., 2021; Govoni et al., 2020). Υπάρχει επί του παρόντος ενδιαφέρον για την ανάπτυξη παν-αναστολέων φωσφοδιαστερασών ικανών να αναστέλλουν διάφορες ισομορφές PDE. Μια άλλη πιθανή επιλογή είναι να αναπτυχθούν μόρια ειδικά σχεδιασμένα να έχουν δύο ή περισσότερα φαρμακοφόρα, όπως διπλούς αναστολείς PDE4/β2-αγωνιστές και διπλούς αναστολείς PDE4/μουσκαρινικούς ανταγωνιστές (Matera et al., 2021b).

Οι ανταγωνιστές των ανθρώπινων υποδοχέων χημειοκινών CXCR2 (CXC chemokine receptor 2) έχουν διερευνηθεί στην θεραπεία της ΧΑΠ, καθώς μπορεί να επηρεάσουν τη διακίνηση των ουδετερόφιλων, ωστόσο η κλινική τους ανάπτυξη είναι προβληματική λόγω της πληθώρας χημειοκινών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η προσπάθεια ανάπτυξης του Danixirin, ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή του CXCR2, ο οποίος βελτίωσε τα συμπτώματα, αλλά η μακροχρόνια χορήγησή του προκάλεσε υψηλή συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων στη ΧΑΠ και πνευμονία (Matera et al., 2021; Lo Bello et al., 2020). Αρκετοί αναστολείς των MAPK κινασών (Mitogen Activated Protein Kinases) έχουν μελετηθεί στη ΧΑΠ μεταξύ των οποίων ο AZD7624, ο οποίος βρέθηκε ότι ήταν πιο δραστικός από τη βουδεσονίδη στην καταστολή της έκφρασης της IL-6 στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα, αλλά δεν παρείχε κανένα όφελος στις παροξύνσεις της ΧΑΠ (Matera et al., 2021). Ο CHF6523, ένας αναστολέας της φωσφοϊνοσιπιδικής 3-κινάσης (PI3K), βρίσκεται επί του παρόντος σε πρώιμο κλινικό στάδιο (NCT04032535) (Matera et al., 2021).

Επιπροσθέτως, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της IL-17A και της IL-17RA είναι υπό ανάπτυξη για τη μείωση της στρατολόγησης ουδετερόφιλων και της φλεγμονής των

αεραγωγών. Ωστόσο, η στόχευση της οδού IL-17 μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω έξαρση των βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΧΑΠ, μειώνοντας την άμυνα του ξενιστή, όπως παρατηρείται στην μελέτη του CNTO 6785, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύεται στην ανθρώπινη IL-17A. Υπάρχουν πολλά άλλα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της IL-17A, όπως το secukinumab, το brodalumab, το ABT-122, το COVA322, το ALX-0761, το bimekizumab, το NI-1401 και το SCH 900.117, αλλά ακόμα δεν γνωρίζουμε αν λειτουργούν στη ΧΑΠ (Matera et al., 2021).

Οι ενεργοποιημένοι παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων (Peroxisome proliferator activated receptors PPARs-PPARs) είναι οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων που λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες και υποδιαιρούνται σε ισομορφές, συμπεριλαμβανομένων τριών αναγνωρισμένων (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  και PPAR $\delta$ ). Οι ενεργοποιημένοι PPARs φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς η ενεργοποίηση του PPAR $\alpha$  αναστέλλει την σύνθεση της IL-6 η οποία προάγει την φλεγμονή, ενώ ο PPAR $\gamma$  ελαττώνει την έκκριση της IL-1 $\beta$ , IL-6 και του TNF $\alpha$ . Αγωνιστές PPAR $\gamma$ , όπως η θειαζολιδινεδιόνη, η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη, φαίνεται ότι μειώνουν τη φλεγμονή των πνευμόνων σε μοντέλα ποντικών, ενώ μελέτες έχουν βρει ότι η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη σε ζωικά μοντέλα ποντικών μπορεί να αναστρέψει το εμφύσημα (Wang et al., 2020). Επιπλέον, οι αγωνιστές PPAR $\gamma$  μπορούν να αναστείλουν την πνευμονική ίνωση, επομένως αναμένεται να είναι φάρμακο για την πρόληψη της ίνωσης των μικρών αεραγωγών στη ΧΑΠ (Wang et al., 2020). Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με συνυπάρχων διαβήτη και ΧΑΠ, όπου οι θειαζολιδινεδιόνες συνταγογραφούνται ως αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα, αξιολογήθηκε εάν η έκθεση σε θειαζολιδινεδιόνες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παροξύνσεων και θνησιμότητας. Συγκεκριμένα ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης παροξύνσεων που παρατηρήθηκε είναι παρόμοιος με αυτόν που έχει αναφερθεί για άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και των βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης. Ωστόσο δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της ΧΑΠ και της σημαντικής νοσηρότητας που σχετίζεται με τις παροξύνσεις της ΧΑΠ, ακόμη και μια μικρή μείωση στην εμφάνιση παροξύνσεων θα μπορούσε να έχει σημαντική συμβολή στη θεραπεία της ΧΑΠ (Rinne et al., 2015).

Το υψηλό ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ που εμφανίζουν ηωσινόφιλη φλεγμονή εξηγεί το ενδιαφέρον για την αξιολόγηση των επιδράσεων των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IL-5. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεπολιζουμάμπη (mepolizumab), η οποία αναστέλλει την ελεύθερη IL-5, και η μπενραλιζουμάμπη (benralizumab), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-5 μπορεί να μειώσουν το ποσοστό μέτριων και σοβαρών παροξύνσεων σε ασθενείς που έχουν τόσο ΧΑΠ, όσο και υψηλότερα επίπεδα ηωσινόφιλων στο αίμα. Επιπλέον, δύο μελέτες που αξιολογούν την ντουπιλουμάμπη (dupilumab), ένα μονοκλωνικό

αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-4, αναστέλλοντας έτσι τη σηματοδότηση τόσο της IL-4 όσο και της IL-13 σε ασθενείς με ΧΑΠ με φλεγμονή τύπου (NCT03930732 και NCT04456673, βρίσκονται σε εξέλιξη (Fieldes et al., 2021). Τέλος το tezepelumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της θυμικής στρωματικής λεμφοποιητίνης (TSLP), βρίσκεται υπό διερεύνηση σε ασθενείς με ΧΑΠ (NCT04039113), καθώς η θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (TSLP) είναι μια κυτοκίνη που σχετίζεται με την IL-7 (Matera et al., 2020).

Επιπλέον, φάρμακα που ανταγωνίζονται προϊόντα των κυτταρικών συστατικών της φλεγμονής θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας και ελαστάσης των ουδετερόφιλων. Συγκεκριμένα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα παράγουν και απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs), ιδιαίτερα MMP-9 και MMP-12, και ελαστάση ουδετερόφιλων (NE), τα οποία εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση των ιστών και την αποικοδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας ρυθμίζοντας την φλεγμονή των πνευμόνων. Ωστόσο, η χρήση αναστολέων MMP και NE στη ΧΑΠ εξακολουθεί να μην υποστηρίζεται από επαρκή επιστημονικά στοιχεία. Το AZD1236, ένα διπλός αναστολέας MMP-9/MMP-12, ήταν αναποτελεσματικό σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, ενώ ο V85546, ένας εκλεκτικός αναστολέας MMP-12, ολοκλήρωσε την κλινική δοκιμή φάσης I, εντούτοις δεν προχώρησε σε κλινική δοκιμή φάσης II (Matera et al., 2021; Lo Bello et al., 2020).

### **5.1.2 Άσθμα**

Όσον αφορά το άσθμα, αν και δεν υπάρχει ειδική θεραπεία λόγω της πολυπλοκότητας που το χαρακτηρίζει, οι μακροχρόνιες θεραπείες μπορούν να ανακουφίσουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα, να μειώσουν τις παροξύνσεις και να βελτιώσουν την πρόγνωση. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στην εισπνοή κορτικοστεροειδών, ενώ οι συνδυασμοί στεροειδών με βρογχοδιασταλτικά, όπως αγωνιστές β2-υποδοχέων μακράς ή βραχείας δράσης (LABA ή SABA) ή ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων (LTRAs) θεωρούνται η στρατηγική ελέγχου πρώτης γραμμής για το άσθμα (GINA, 2021).

Κατηγορίες φαρμάκων, που είναι δυνητικά ικανές να αναστείλουν την στρατολόγηση και ενεργοποίηση των κυτταρικών συστατικών της φλεγμονής, περιλαμβάνουν φάρμακα που ρυθμίζουν μόρια σηματοδότησης, όπως αναστολείς φωσφοδιαστερασών (PDEs), μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF-α, ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-1, αναστολείς της φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης (PI3K) και αγωνιστές των υποδοχέων τύπου Toll (TLR).

Όσον αφορά τους αναστολείς φωσφοδιαστερασών, τα περισσότερα ισοένζυμα της φωσφοδιεστεράσης (PDE) εκφράζονται στον πνευμονικό ιστό, συμπεριλαμβανομένων των

PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE7, PDE8 και PDE9, αν και θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν επικεντρωθεί στην PDE3 και στην PDE4. Σε αρκετές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς PDE4 καταστέλλουν τη βρογχική υπερανταπόκριση, τη διήθηση των ηωσινοφίλων και την παραγωγή ισταμίνης, λευκοτριενίων και κυτοκινών. Ωστόσο, έχουν σημαντικές παρενέργειες όταν χορηγούνται από το στόμα. Οι αναστολείς PDE3 δρουν ως βρογχοδιασταλτικά, ενώ οι αναστολείς PDE4 έχουν αντιφλεγμονώδη δράση (Miller, 2015). Το RPL-554 (ensifentrine), ένας εισπνεόμενος αναστολέας PDE3/4 βρίσκεται τώρα σε κλινική δοκιμή φάσης II για την θεραπεία του σοβαρού άσθματος (clinicaltrials.gov).

Επιπλέον, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF-α έχουν μελετηθεί για την θεραπεία του άσθματος. Σε αυτά περιλαμβάνονται το infliximab, το etanercept και το golimumab. Τα δύο πρώτα είναι μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται και απενεργοποιούν τον TNF-α, το τρίτο είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης μεταξύ του υποδοχέα TNF και της περιοχής Fc του ανθρώπινου IgG1 που μπορεί να δεσμεύσει τον TNF-α. Ενδιαφέροντα δεδομένα προέκυψαν από μια μικρή ομάδα υπέρβαρων γυναικών στις οποίες το infliximab βελτίωσε τον έλεγχο του άσθματος, όσον αφορά τη μείωση των από του στόματος στεροειδών, τις παροξύνσεις και τις νοσηλείες. Ωστόσο, σε μια μελέτη του infliximab, που χορηγήθηκε σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα, δεν έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στην FEV1, στα συμπτώματα και τη χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων. Μεταξύ των κλινικών μελετών για το etanercept, μερικές έδειξαν καλά αποτελέσματα στη μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ενώ άλλες δεν έδειξαν βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Το Golimumab μείωσε τον κίνδυνο παροξύνσεων του άσθματος, αν και η δοκιμή του για το σοβαρό επίμονο άσθμα ολοκληρώθηκε στη φάση II λόγω περιπτώσεων κακοηθειών και λοιμώξεων όπως η πνευμονία. Δεδομένου του ρόλου του TNF-α σε σοβαρή ουδετερόφιλη φλεγμονή, στο μέλλον απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση του μακροπρόθεσμου προφίλ κινδύνου-οφέλους αυτών των παραγόντων σε τέτοιους ασθενείς. (Menzella et al., 2015)

Στο άσθμα η IL-33 επάγει την υπεραπόκριση των αεραγωγών διεγείροντας την απελευθέρωση της IL-13 από τα μαστοκύτταρα. Πολλές δοκιμές φάσης II βρίσκονται σε εξέλιξη με στόχο την αξιολόγηση ορισμένων βιολογικών φαρμάκων που στοχεύουν την IL-33 ή τον υποδοχέα ST2. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-33 REGN3500 ήταν σε θέση να βελτιώσει τα συμπτώματα του σοβαρού άσθματος, αλλά τα θεραπευτικά του αποτελέσματα δεν κατέληξαν να είναι καλύτερα από αυτά που προκαλούνται από την ντουπιλουμάμπη (Pelaia et al., 2020).

Η IL-1β είναι αυξημένη στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στα πτύελα ασθενών με άσθμα σε σύγκριση με μη πάσχοντες, ενώ φαίνεται να εμπλέκεται στη στρατολόγηση ουδετερόφιλων (Hernandez et al., 2013). Το anakinra, ένας ανταγωνιστής της IL-1β, στην

ουδετερόφιλη φλεγμονή έδειξε σημαντική μείωση της ουδετεροφιλίας των αεραγωγών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ενώ η θεραπεία ήταν ανεκτή χωρίς αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων (Hernandez et al., 2015).

Εκτός από τη χρησιμότητά τους ως αντι-ιικές ενώσεις, οι συνθετικοί αγωνιστές TLR7/8 (Toll-like receptor 7/8) διερευνώνται ως βρογχοδιασταλτικά για τη θεραπεία αλλεργικών καταστάσεων όπως το άσθμα και η ρινίτιδα. Σε ζωικά μοντέλα, η θεραπεία με R848 μείωσε την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου (Bhagchandani et al., 2021).

Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες ενδείκνυται σε ασθενείς με ηωσινόφιλο φαινότυπο, αλλεργικό φαινότυπο ή σοβαρό άσθμα με φλεγμονή τύπου 2, που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινόφιλων στο αίμα και/ή αυξημένα επίπεδα εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO). Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι θεραπείες μειώνουν τα ποσοστά παροξύνσεων κατά περίπου 50% και βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία και τα συμπτώματα σε ορισμένους ασθενείς (Menzies-Gow et al., 2020).

## **5.2 Θεραπεία με χρήση βλαστοκυττάρων**

Ως βλαστοκύτταρο (stem cell) χαρακτηρίζεται ένα κύτταρο το οποίο μπορεί να αυτοαναπαράγεται, αλλά και να διαφοροποιείται, υπό κατάλληλες συνθήκες, προς έναν ή περισσότερους τύπους εξειδικευμένων κυττάρων. Με βάση τα παραπάνω, τα βλαστικά κύτταρα μπορούν τόσο να διατηρούν τον πληθυσμό τους, αλλά και να παράγουν κύτταρα που ακολουθούν συγκεκριμένα μονοπάτια διαφοροποίησης. Τα βλαστοκύτταρα υπάρχουν στους περισσότερους ιστούς του σώματος από την πρώιμη εμβρυογένεση μέχρι την ενήλικη ζωή και πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη συντήρηση και την επισκευή των ιστών (Glassberg et al., 2021).

Τα βλαστοκύτταρα μπορούν να χωριστούν σε παντοδύναμα, πολυδύναμα και μονοδύναμα. Τα παντοδύναμα (totipotent) βλαστοκύτταρα είναι ένα είδος κυττάρων που έχει την ικανότητα να αυτοανανεώνεται και διαφοροποιείται σε οποιοδήποτε τύπο κυττάρων (Gao et al., 2016). Τα πολυδύναμα (multipotent) είναι ώριμα σωματικά ή ιστοειδικά βλαστικά κύτταρα, που αποκτούν χαρακτηριστικά για συγκεκριμένους τύπους κυττάρων, αλλά ταυτόχρονα δεν έχουν διαφοροποιηθεί πλήρως και διατηρούν ικανότητα περιορισμένης κυτταρικής διαίρεσης (Furukawa et al., 2016). Τέλος, τα μονοδύναμα (unipotent), τα οποία έχουν αποκτήσει την πλειοψηφία των χαρακτηριστικών, διατηρούν την ικανότητα κυτταρικής διαίρεσης, αλλά μόνο προς ένα τύπο κυττάρων (Terada et al., 2019).

Επί του παρόντος, τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική έρευνα λόγω των αναγεννητικών τους ιδιοτήτων ευρείας δράσης, όπως τα αιμοποιητικά

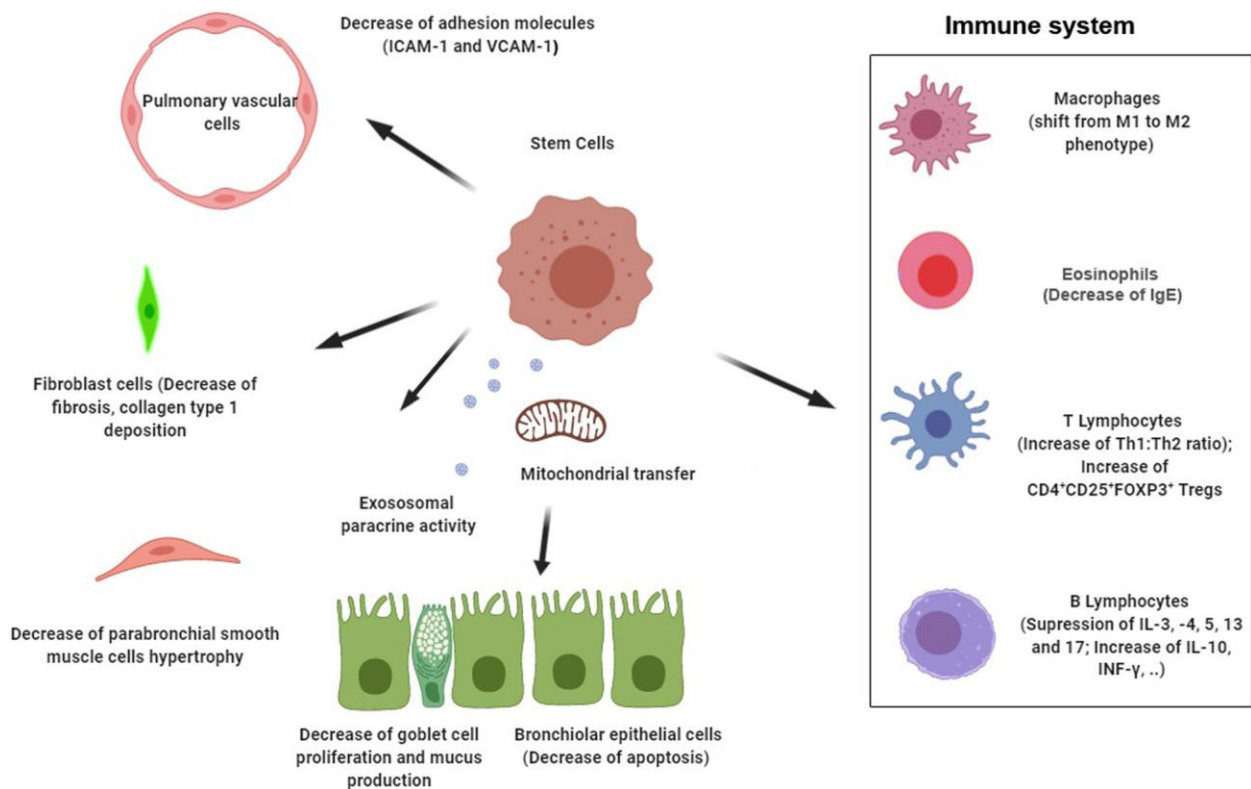
βλαστοκύτταρα, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (Mesenchymal stem cells-MSCs) και τα ανθρώπινα βλαστοκύτταρα πνεύμονα (Human liver stem cells-hLSCs). Μεταξύ αυτών, τα MSCs είναι τα πλέον μελετημένα και βρίσκονται σε μια ποικιλία ιστών, όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός και ο ομφάλιος λώρος. Με βάση την διαφορετική πηγή, ορίζονται αντίστοιχα MSCs που προέρχονται από τον μυελό των οστών (Bone marrow derived mesenchymal stem cells-BM-MSCs), MSCs προερχόμενα από το λιπώδη ιστό (Adipose tissue derived mesenchymal stem cells-AD-MSCs) και MSCs που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο (Umbilical cord derived mesenchymal stem/stromal cells-UC-MSCs). (Takahashi et al., 2007; Sui et al., 2020)

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπευτική επίδραση των βλαστοκυττάρων σε ζωικά μοντέλα ΧΑΠ και άσθματος έχει αποδειχθεί από πολλές προκλινικές μελέτες, οι οποίες επικεντρώνονται κυρίως σε BM-MSCs, AD-MSCs και UC-MSCs. Η χρήση των βλαστοκυττάρων μπορεί να προσφέρει μια πιθανή θεραπεία μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: αρχικά, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα μπορεί να μειώσει την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων στους πνεύμονες και να βελτιώσει τη δομή του κατεστραμμένου πνευμονικού ιστού. Δεύτερον, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα μπορεί να προάγει τον πολλαπλασιασμό μιας ποικιλίας κυττάρων στον πνεύμονα που διευκολύνουν την αυτο-επισκευή του πνευμονικού ιστού. Τρίτον, η θεραπεία με βλαστοκύτταρα μπορεί να μειώσει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και να προάγει την έκκριση μιας ποικιλίας αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών.

Ο μηχανισμός των βλαστοκυττάρων στη ρύθμιση της ΧΑΠ έχει μελετηθεί εκτενώς. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα MSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου I και/ή τύπου II και να συμμετέχουν στην επιδιόρθωση της δομής του πνευμονικού ιστού. Εκτός από την προώθηση της δομικής αποκατάστασης των πνευμόνων με τη διαφοροποίηση σε κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων αναστέλλει την απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων. Σημειώνεται ότι η ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα μιας παθολογικής και επίμονης φλεγμονώδους διαδικασίας που βλάπτει την αρχιτεκτονική των πνευμόνων. Ειδικά, ο καπνός του τσιγάρου ενεργοποιεί τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα στον πνεύμονα, προκαλώντας την απελευθέρωση μιας ποικιλίας φλεγμονωδών κυτοκινών που έχουν ως αποτέλεσμα την εξέλιξη της ΧΑΠ. Τα MSCs έχουν δείξει την ικανότητα να επιβραδύνουν την εξέλιξη της ΧΑΠ, μειώνοντας αποτελεσματικά τη φλεγμονώδη απόκριση μέσω της μείωσης της απελευθέρωσης κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-1b, της IL-6, του TNF-α και προωθούν την απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως η IL-10 και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β (TGF-β). Ένας άλλος εξίσου σημαντικός παράγοντας για την παθογένεση της ΧΑΠ είναι η ισορροπία πρωτεασών και αντιπρωτεασών. Η ανισορροπία της πρωτεάσης/ αντιπρωτεάσης προκαλεί την

αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, προωθεί την απόπτωση των κυττάρων του κυψελιδικού τοιχώματος και οδηγεί σε υπερέκκριση βλέννας. Τα MSCs μπορούν να αναστείλουν αποτελεσματικά την εξέλιξη της ΧΑΠ ρυθμίζοντας την ισορροπία μεταξύ πρωτεασών και αντιπρωτεασών. Επιπλέον, οι μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων μπορούν να μειώσουν το οξειδωτικό στρες στον πνευμονικό ιστό, το οποίο επιδεινώνει τη φλεγμονώδη απόκριση στον πνεύμονα. (Glassberg et al., 2021)

Τα MSCs έχουν εφαρμοστεί εκτενώς σε αρκετές πειραματικές μελέτες στο άσθμα. Οι θεραπευτικές ιδιότητες των MSCs συσχετίζονται κυρίως με τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος στο σημείο της φλεγμονής. Τα MSCs είναι κατάλληλα για τη ρύθμιση της ισορροπίας Th2/Th1 και της σύνθεσης ιντερλευκινών όπως των IL-4, IL-5 και IL-13. Αυξάνοντας την έκφραση του TGF- $\beta$  και της IFN- $\gamma$ , τα MSCs μπορούν να αναιρέσουν τις αλλεργικές αποκρίσεις του άσθματος. Αυτά τα γεγονότα συμπίπτουν με την αύξηση των T λεμφοκυττάρων CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> και Treg (T regulatory cells), της IL-10 και την αναστολή της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων. Εκτός από την ανοσοτροποποιητική δράση των MSCs, μελέτες έχουν προτείνει την ύπαρξη πολλαπλών μηχανισμών, όπως η ικανότητα διαφοροποίησης, η κυτταρική σύντηξη, η μιτοχονδριακή μεταφορά και η παρακρινική δραστηριότητα, που γίνεται από μικροκυστίδια και εξωσώματα σε αυτά τα κύτταρα για την ανακούφιση της παθολογίας που σχετίζεται με το άσθμα (εικόνα 8) (Mirershadi et al., 2020).



**Εικόνα 8:** Μηχανισμοί δράσης των βλαστοκυττάρων στο άσθμα (Mirershadi et al., 2020)

Σε μία μελέτη σε τρεις ασθενείς με σοβαρό άσθμα, μη ανταποκρινόμενο στην συμβατική θεραπεία αξιολογήθηκε η ενδοφλέβια έγχυση αυτόλογων BMMCs. Δύο ώρες μετά τη συστηματική χορήγηση, αυτά τα κύτταρα εντοπίστηκαν σε πολλά όργανα, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική παρουσία στους πνεύμονες, πιθανώς λόγω των κυκλοφορούντων χημειοελκτικών μεσολαβητών και των επιδράσεων της πρώτης δόσης. Ωστόσο πρέπει να διευκρινιστεί εάν και για πόσο καιρό τα BMMCs παραμένουν στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα, καθώς τα θεραπευτικά αποτελέσματα στα πειραματικά μοντέλα έχουν αποδοθεί σε παρακρινής/ενδοκρινής δράση. Στην μελέτη δεν σημειώθηκαν θάνατοι ή ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη μεταμόσχευση BMMCs κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ούτε κατά την περίοδο παρακολούθησης. Δύο ασθενείς ανέφεραν βελτίωση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Quality of Life-QoL) κατά την πρώιμη φάση μετά τη διαδικασία και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά παρέμειναν σταθερά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ενός έτους. Αν και η πνευμονική λειτουργία δεν βελτιώθηκε σημαντικά, παρατηρήθηκε ήπια αύξηση στον αερισμό του δεξιού πνεύμονα στον ένα ασθενή 120 ημέρες μετά τη έγχυση. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτός ο ασθενής εμφάνισε επίσης καλύτερες τιμές βασικής πνευμονικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση BMMCs (Aguilar et al., 2020).

### 5.3 Θεραπεία με συστήματα νουκλεϊκών οξέων

Τόσο το άσθμα όσο και η ΧΑΠ, έχουν περιγραφεί ως «μη αναστρέψιμες» νόσοι, ωστόσο η αναγέννηση των πνευμόνων, η αναστροφή της νόσου και ακόμη και η θεραπεία είναι οι απώτεροι στόχοι στη διαχείριση κάθε νόσου. Η απλή επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου είναι σημαντική, αλλά δεν αντιμετωπίζει πλήρως τις ανάγκες των ασθενών. Οι προσπάθειες αναγέννησης θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην ενεργοποίηση της ενδογενούς ικανότητας επισκευής των πνευμόνων ή/και στην υιοθέτηση εξωγενούς αναγέννησης μέσω μηχανικής ιστών, βιοτεχνητών ικριωμάτων ή προσθήκης βλαστοκυττάρων στους πνεύμονες. Στοιχεία από μελέτες ρετινοϊκού οξέος δείχνουν ότι η αναγέννηση των πνευμόνων είναι εφικτή, τουλάχιστον σε προκλινικά μοντέλα τρωκτικών. Νεότερες τεχνολογίες, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας έναντι των αναπνευστικών νοσημάτων είναι η χίμαιρα στοχευμένης πρωτεόλυσης (PROTAC: proteolysis-targeting chimeras), τα εισπνεόμενα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια και η τροποποίηση γονιδίων με CRISPR (Barnes et al., 2021).

Αναλυτικότερα, τα PROTACs είναι ετεροδιλειτουργικά μόρια που καταστρέφουν πρωτεΐνες-στόχους (proteins of interest ή POI) αποστέλλοντας τες στο σύστημα ουβικιτίνης-πρωτεοσώματος. Αποτελούνται από δυο προσδέτες, έναν για την σύνδεση με μια E3 λιγάση και έναν για την σύνδεση με την POI τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με μια αλυσίδα. Αφού διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη, δεσμεύουν ταυτόχρονα τόσο την POI όσο και την E3 λιγάση σχηματίζοντας ένα τριαδικό σύμπλοκο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η E3 λιγάση να προσκολλάται στο σύμπλοκο E2-Ub και να ξεκινήσει η ουβικιτινίωση της POI, η οποία τελικά θα αποικοδομηθεί στο πρωτεόσωμα (Gu et al., 2018). Έχουν την δυνατότητα να καταστρέφουν πρωτεΐνες που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με την χορήγηση συμβατικών φαρμάκων, όπως είναι οι μεταγραφικοί παράγοντες (Barnes et al., 2021). Επιπλέον τα μόρια αυτά λειτουργούν καταλυτικά, καθώς προάγουν την αποικοδόμηση περισσότερων πρωτεϊνών, αφού μετά την ουβικιτινίωση της πρωτεΐνης-στόχου, απελευθερώνονται και αναζητούν νέο υπόστρωμα (Zhang et al., 2019).

Το σύστημα CRISPR/Cas9 είναι ένα σύμπλοκο «βραχείων παλίνδρομων επαναλήψεων που οργανώνονται ανά συστάδες κατά τακτά διαστήματα» (CRISPR-Clustered Regularly Interspace Short Palindrome Repeats), με μια ομάδα πρωτεϊνών που ονομάζεται σχετιζόμενο-σύστημα-CRISPR (CRISPR-associated system, Cas) (Lino et al., 2018). Το CRISPR είναι μια οικογένεια αλληλουχιών DNA που βρίσκονται στα γονιδιώματα προκαρυωτικών οργανισμών όπως βακτήρια και αρχαία. Αυτές οι αλληλουχίες προέρχονται από θραύσματα DNA βακτηριοφάγων που είχαν μολύνει προηγουμένως τον προκαρυώτη. (Liu et al., 2017).

Η CRISPR-Cas9 θα λέγαμε αρχικά ότι είναι ένα σύστημα άμυνας που χρησιμοποιούν τα βακτήρια έναντι των ιικών επιθέσεων, ωστόσο έχει αξιοποιηθεί πρόσφατα ως η τεχνολογία που μπορεί να «ψαλιδίζει» τα γονιδιώματα σε συγκεκριμένα σημεία και με μεγάλη ακρίβεια. Συγκεκριμένα όταν ένας ιός επιτίθεται σε ένα βακτήριο, τότε απελευθερώνει το γενετικό του υλικό στο εσωτερικό του βακτηρίου. Το βακτήριο αντιδρά παράγοντας τα ένζυμα Cas προκειμένου να «κόψει» το ιικό νουκλεϊκό οξύ και να το ενσωματώσει στο δικό του γονιδίωμα στις συγκεκριμένες περιοχές CRISPR. Η διαδικασία αυτή παρέχει στο βακτήριο πολύτιμη επίκτητη ανοσία: την επόμενη φορά που το ίδιο ιικό στέλεχος θα επιτεθεί, οι περιοχές CRISPR μαζί με το ιικό νουκλεϊκό οξύ θα αντιγραφούν σε μικρά μόρια RNA. Τα μικρά αυτά μόρια RNA αρχικά θα επικολληθούν στο ένζυμο Cas9 και μετά θα οδηγήσουν το νέο-δημιουργηθέν σύμπλοκο στο εισβαλλόμενο νουκλεϊκό οξύ, εντοπίζοντάς το από την συμπληρωματική αλληλουχία του. Το Cas9 θα τεμαχίσει το στοχευμένο νουκλεϊκό οξύ, και επομένως θα εξουδετερώσει την ικανότητα του ιού να χρησιμοποιήσει το βακτήριο για τη δική του αντιγραφή (<https://www.scienceinschool.org/el/article/2017/faster-cheaper-crispr-new-gene-technology-revolution-el/>, 2022).

Με τη χρήση του συστήματος CRISPR/Cas9 γίνεται πιο εύκολη και διαχειρίσιμη η στοχευμένη αλλαγή βάσεων στο γονιδίωμα, μέσω διαγραφής διόρθωσης ή αντικατάστασης, επομένως ανοίγει η «πόρτα» στην εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας σε πληθώρα ασθενειών, μέσω στόχευσης γονιδίων ή μεταγραφικών οδών όπως επιγενετικές αλλαγές σε γονίδια που εμπλέκονται στην υπερέκκριση βλέννας στη ΧΑΠ (Barnes et al., 2021). Συγκεκριμένα, στην θεραπεία της ΧΑΠ πιθανό ρόλο φαίνεται να παίζει η ρύθμιση του παράγοντας μεταγραφής Ets, μιας πρωτεΐνης που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο SPDEF. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η σίγαση του γονιδίου SPDEF μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση του συστήματος CRISPR/Cas, οδηγώντας στη μείωση της παραγωγής βλέννας στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα. Επομένως, μπορούμε να πούμε ότι η επιγενετική ρύθμιση του SPDEF έχει ζωτικό ρόλο στη μείωση της βλέννας, και μπορεί να λειτουργήσει ως επερχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με υπερέκκριση βλέννας. (Wadhwa et al., 2019)

Τα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (anti-sense oligonucleotide-ASOs) είναι μονόκλιωνα τμήματα που καθιστούν δυνατή την αποικοδόμηση του mRNA, την αύξηση του ρυθμού της μετάφρασης και τη διαμόρφωση του ματίσματος μέσω διάφορων μηχανισμών δράσης. Η διάσπαση του mRNA με τη μεσολάβηση της RNase H είναι ένας καλά μελετημένος μηχανισμός που χρησιμοποιείται από τα ASOs. Μετά την υβριδοποίηση του ASO στο RNA στόχο, η RNase H αναγνωρίζει το υβρίδιο ASO-RNA και ακολουθεί ενδονουκλεοτιδική διάσπαση του mRNA, μειώνοντας τα επίπεδα του mRNA στόχου στο κύτταρο (Sasaki &

Guo, 2018). Η εισπνοή θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει τις τοξικότητες που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση σε αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (Barnes et al., 2021).

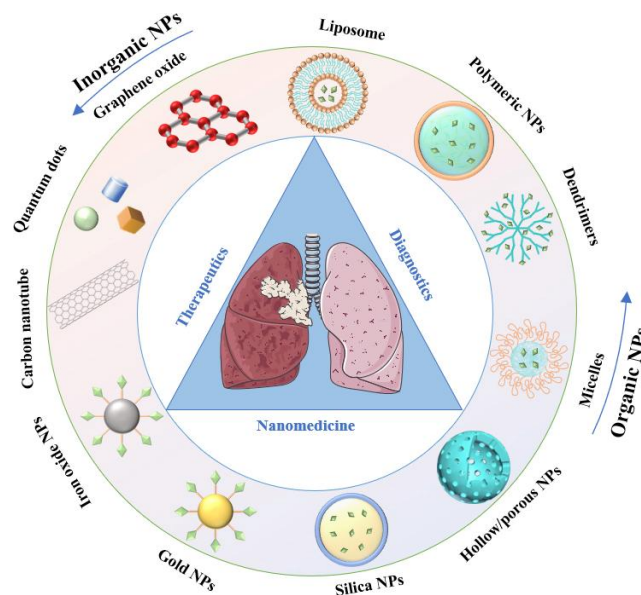
#### **5.4 Καινοτόμες μορφές φαρμάκων**

Τα φάρμακα για τη θεραπεία των πνευμονικών παθήσεων εισέρχονται κυρίως στο ανθρώπινο σώμα μέσω ενδοφλέβιας ένεσης, χορήγησης από το στόμα ή εισπνοής για την επίτευξη θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Η από του στόματος φαρμακευτική θεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παθήσεων του αναπνευστικού λόγω της μεγάλης επιφάνειας του εντερικού επιθηλίου και της εύκολης χορήγησης. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά ελαττώματα στην εντερική οδό χορήγησης, όπως το φαινόμενο του φραγμού που προκαλείται από τον επιθηλιακό φραγμό που μπορεί να αναστείλει την απορρόφηση υδρόφιλων φαρμάκων. Επιπλέον, η αποικοδόμηση των φαρμάκων κατά τη γαστρεντερική κινητικότητα και η μη εκλεκτική κατανομή των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε τοξικές επιδράσεις. Τα παραπάνω εμπόδια μπορούν να επιλυθούν με την παρεντερική (συνήθως ενδοφλέβια) οδό χορήγησης.

Εντούτοις η ενδοφλέβια οδός είναι μια επεμβατική μέθοδος και οδηγεί σε ταλαιπωρία για τον ασθενή, υψηλότερο ιατρικό κόστος και παρενέργειες της θεραπείας (όπως επιπλοκές του κεντρικού φλεβικού καθετήρα) κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Επιπλέον, τόσο η ενδοφλέβια όσο και η εντερική οδός αντιμετωπίζουν παρόμοιες προκλήσεις, όπως οι επιδράσεις των μηχανισμών μερικής κάθαρσης του σώματος στη διήθηση ή στο μεταβολισμό των ενεργών φαρμακευτικών συστατικών. Για αυτό προτείνεται η θεραπεία με εισπνοή, που παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα, αντιμετωπίζει όμως και ορισμένα προβλήματα. Για παράδειγμα, τα φάρμακα απομακρύνονται γρήγορα από κυψελιδικά μακροφάγα, με αποτέλεσμα περιορισμένο χρόνο δράσης και μειωμένη βακτηριοστατική συγκέντρωση. Η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων μπορεί να συνοδεύεται από απώλεια δραστικών ενώσεων και παραμόρφωση σωματιδίων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία στην επίτευξη ακριβούς δόσης του δραστικού συστατικού στο σκεύασμα (Zhong et al., 2021). Επιπλέον τα λάθη κατά τον χειρισμό της συσκευής εισπνοής της θεραπείας για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ και του άσθματος, σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά σοβαρών παροξύνσεων της νόσου, που μπορεί να χρήζουν νοσοκομειακής θεραπείας. Συγκεκριμένα οι περισσότεροι ασθενείς, έως και σε ποσοστό 80%, δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν σωστά τη συσκευή εισπνοής τους, γεγονός που συμβάλλει σε ανεπαρκή έλεγχο των συμπτωμάτων και αύξηση των παροξύνσεων λόγω απώλειας δραστικών ενώσεων (GOLD, 2021; GINA, 2021).

Τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας, η νανοτεχνολογία έχει προταθεί για τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας ασθενειών. Οι νανοφορείς μπορούν να βοηθήσουν στην παράταση του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου, στον έλεγχο

της απελευθέρωσης του φαρμάκου, στην υπέρβαση του πνευμονικού φραγμού και στην αύξηση της υδατοδιαλυτότητας του φαρμάκου στον πνεύμονα, ενώ ως φορείς χαρακτηρίζονται από χαμηλή κυτταροτοξικότητα και περιορισμένη ανοσογονικότητα. Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τη βελτίωση αυτών των βασικών εμποδίων στην παραδοσιακή θεραπεία είναι η ανάπτυξη νανοσωματιδίων (Nanoparticles: NPs). Τα NP ταξινομούνται κυρίως βάσει χημικών ιδιοτήτων, όπως τα οργανικά NPs και τα ανόργανα NPs (εικόνα 9). Τα NPs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσο χορήγησης για θεραπευτικές ουσίες όπως φάρμακα και αντισώματα (Zhong et al., 2021).



**Εικόνα 9:** Σχηματική αναπαράσταση διαφορετικών προσεγγίσεων νανοτεχνολογίας στις αναπνευστικές παθήσεις (Zhong et al., 2021).

Τα νανοσυστήματα που έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ως συστήματα χορήγησης φαρμάκων είναι τα λιποσώματα (liposomes), τα πολυμερικά νανοσωματίδια (polymeric nanocarriers), τα στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια (solid lipid nanoparticles, SLN) και τα δενδριμερή (dendrimers). Αναλυτικότερα, τα λιποσώματα είναι κολλοειδή σωματίδια σφαιρικού σχήματος, στα οποία μια μεμβράνη λιπιδικής διπλοστοιβάδας που αποτελείται από αυτοσυγκροτούμενα μόρια φωσφολιπιδίων εγκλείει στο εσωτερικό ένα μέρος από την υδάτινη φάση, στην οποία τα λιποσώματα διασπείρονται. Η λιπιδική διπλοστοιβάδα των λιποσωμάτων είναι παρόμοια με τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών στο σώμα, γεγονός που μειώνει την τοξικότητά τους και τους δίνει την δυνατότητα να διαπερνούν πολυάριθμους βιολογικούς φραγμούς (Luo et al. 2021).

Τα στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια είναι υδατικά εναιωρήματα νανοκλίμακας που αποτελούνται από τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια και αντιπροσωπεύουν μια εναλλακτική λύση στα παραδοσιακά συστήματα φορέων λόγω των πολυάριθμων πλεονεκτημάτων τους,

όπως η στοχευμένη χορήγηση του φαρμάκου, η ελεγχόμενη αποδέσμευση, η υψηλή σταθερότητα, η ενθυλάκωση υδρόφιλων και λιπόφιλων φαρμάκων και η χαμηλή τοξικότητα του φορέα (Luo et al., 2021; Gulati et al., 2021). Η χρήση των πολυμερικών νανοσωματιδίων ως φορείς ουσιών αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος με μεγάλο πλήθος πλεονεκτημάτων. Συγκεκριμένα, τα πολυμερικά NPs διαθέτουν την ικανότητα να απελευθερώνουν φάρμακα, εμφανίζουν υποκυτταρικό μέγεθος που τους επιτρέπει να κάνουν υψηλότερες ενδοκυτταρικές πρόσληψης σε σχέση με άλλα σωματιδιακά συστήματα και μπορούν να βελτιώσουν τη σταθερότητα δραστικών ουσιών. Επιπρόσθετα, όταν συντίθενται από υλικά που είναι βιοαποικοδομήσιμα, μπορεί να είναι βιοσυμβατά με τους ιστούς και τα κύτταρα με τα όποια έρχονται σε επαφή, ενώ εμφανίζουν υψηλή απόδοση εγκλεισμού δραστικών ουσιών. Τα πολυμερή μπορεί να είναι φυσικά (λευκωματίνη, αλγινικό, κολλαγόνο, κυκλοδεξτρίνη και χιτοζάνη) ή συνθετικά (πολύγαλακτικό-συν-γλυκολικό οξύ (Polylactic-co-glycolic acid: PLGA), πολυακρυλικά, πολυαιθυλενιμίνη, πολυαιθυλενογλυκόλη (Polyethylene-glycol: PEG) και πολυανυδρίτες] (Luo et al., 2021).

Τέλος, τα δενδριμερή είναι συνθετικά υπερκλαδισμένα μακρομόρια, των οποίων οι λειτουργικές ομάδες που κατανέμονται στην επιφάνεια ενός δενδριμερούς αυξάνουν την ευελιξία και τη βιοσυμβατότητά τους ως νανοφορείς. Επιπλέον, οι εξωτερικές λειτουργικές τους ομάδες μπορούν να τροποποιηθούν από άλλες φορτισμένες ομάδες μέσω ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης και τα δενδριμερή με δομές υδρόφοβων και υδρόφιλων ομάδων μπορούν να μεταφέρουν μεγάλο αριθμό μορίων με διαφορετική διαλυτότητα. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χορήγησης, το φορτωμένο φάρμακο μπορεί να συνδυαστεί με τις λειτουργικές ομάδες στην επιφάνεια του δενδριμερούς ή μπορεί να τυλιχτεί στη μοριακή κοιλότητα του δενδριμερούς (Luo et al., 2021).

Όσον αφορά την θεραπεία της ΧΑΠ, η αμικασίνη (AM) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβακτηριακό φάρμακο σε συνδυασμό με Gram<sup>-</sup> βακτηριακές πνευμονικές λοιμώξεις. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αμικασίνη που χορηγείται σε συνδυασμό με NPs μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στους πνεύμονες και να μειώσει τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) σχετίζονται με την εμφάνιση και την ανάπτυξη της ΧΑΠ. Η υπερβολική παραγωγή ROS μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποακετυλάσης ιστόνης 2 (HDAC2), η οποία οδηγεί σε αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή. Επομένως, η μείωση των επιπέδων ROS και της αντίστασης στα γλυκοκορτικοειδή θα βοηθούσε στην θεραπεία της ΧΑΠ. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, οι ερευνητές ανέπτυξαν νανοσωματίδια λιπιδίων (LPNs), τα οποία αποτελούνται από πολυγαλακτικό οξύ επικαλυμμένο με ένα διμερές πορφυρίνης-Mn (MnPD). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά τη θεραπεία με LPN, το επίπεδο έκφρασης του HDAC2 αυξήθηκε σημαντικά και το επίπεδο έκφρασης της ιντερλευκίνης-8 μειώθηκε,

υποδεικνύοντας ότι η θεραπεία με LPN μπορεί να αποτελέσει θεραπεία για την ΧΑΠ (Zhong et al., 2021).

Τα τελευταία χρόνια, τα miRNAs μελετώνται όλο και περισσότερο για τη θεραπεία της ΧΑΠ. Πρόσφατα, οι ερευνητές παρασκεύασαν NPs που περιέχουν κατιονικό λιπίδιο DOTAP για τη χορήγηση του miR-146a με σκοπό τη μείωση της έκφρασης του γονιδίου της κινάσης-1 (IRAK1), που σχετίζεται με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η μελέτη έδειξε ότι τα παρασκευασμένα NPs μπορούν αποτελεσματικά να συσσωματωθούν σε κύτταρα του πνεύμονα και να επιτύχουν παρατεταμένη απελευθέρωση. Επιπλέον, το miR-146a ως miR-146a-NPs μπορεί να μειώσει την έκφραση του γονιδίου στόχου IRAK1 στο 40%. Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι τα NP παρέχουν προοπτικές για τη θεραπεία με miR-146a της ΧΑΠ (Zhong et al., 2021).

Συγκεκριμένα, στην θεραπεία του άσθματος η πολυ-αμιδοαμίνη (PAMAM) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φορέας διπροπιονικής μπεκλομεθαζόνης (BDP) και άλλων αδιάλυτων φαρμάκων. Μπορεί να βελτιώσει τη διαλυτότητα του φαρμάκου, βελτιώνοντας έτσι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, μειώνοντας τη δόση, τη συχνότητα δοσολογίας και τις παρενέργειες. Το μη τοξικό δενδριμερές θα μπορούσε επίσης να μεταφέρει υδρόφοβα φάρμακα (π.χ. δεξαμεθαζόνη) στους πνεύμονες απευθείας, μειώνοντας έτσι την αλλεργική φλεγμονή και μειώνοντας τα ηωσινόφιλα και τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Επομένως, σε σύγκριση με την ίδια δόση δεξαμεθαζόνης, θα μπορούσε να βελτιώσει την υπερανταπόκριση των αεραγωγών. Σε σύγκριση με τα ελεύθερα στεροειδή, τα ενθυλακωμένα σε νανοφορέα στεροειδή θα μπορούσαν να επιτύχουν καλύτερα και πιο διαρκή θεραπευτικά αποτελέσματα στις θέσεις φλεγμονής των αεραγωγών. Ένας νανοφορέας θα μπορούσε να συνδεθεί στενά με τη σαλβουταμόλη, αποδίδοντας ισχυρότερη αλληλεπίδραση με τον υπεζωκότα. Η αποτελεσματική συγκέντρωση του φαρμάκου βρέθηκε ότι θα μπορούσε να διατηρηθεί στο σημείο στόχο για μεγάλο χρονικό διάστημα για να επιτευχθεί μακροπρόθεσμη ανακούφιση από τον βρογχοσπασμό. Τέλος, τα λιποσώματα βρέθηκε ότι παρέτειναν την κατακράτηση της θειικής σαλβουταμόλης στους πνεύμονες και διατήρησαν την αποτελεσματική συγκέντρωση του φαρμάκου για περισσότερες από 10 ώρες. Έτσι, θα μπορούσαν να επιτύχουν σημαντικά υψηλότερη αποτελεσματικότητα από το διάλυμα ελεύθερου φαρμάκου και να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα με μικρότερη δόση (Wang et al., 2019).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυτοκίνες τύπου Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-10) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ο πρωταρχικός στόχος νέων φαρμάκων κατά του άσθματος. Συγκεκριμένα, τα νανοσωματίδια PEG5000-PLGA με μπαβαχινίνη χορηγήθηκαν σε μία μελέτη από το στόμα και η ιστολογική ανάλυση του πνεύμονα αποκάλυψε ότι η έκκριση Th2 κυτοκινών μειώθηκε στην ομάδα θεραπείας με νανοφάρμακα (Zhong et al., 2021).

Έχει αναφερθεί πως τα εξωσώματα κουβαλούν από τη φύση τους νουκλεϊκά οξέα, όπως DNA και RNA (siRNA, miRNA), σε κύτταρα στόχους. Αυτό το χαρακτηριστικό τους τα καθιστά εξαιρετικά ενδιαφέροντα συστήματα για καινοτόμες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η γονιδιακή θεραπεία και έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες χρήσης εξωσωμάτων ως φορέων φαρμάκων, γενετικών αλληλούχιων, με στόχο την τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων σε συγκεκριμένες ασθένειες (Ha & Yang, 2016).

## **6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το άσθμα αποτελούν τα δύο συχνότερα αναπνευστικά νοσήματα, ενώ συγκαταλέγονται στις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και ως εκ τούτου αποτελούν σημαντική επιβάρυνση για την υγεία και την οικονομία. Η ΧΑΠ είναι μια σύνθετη, πολυπαραγοντική νόσος του αναπνευστικού, η οποία προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, τα αλλεργιογόνα, οι γενετικοί παράγοντες ή/και η επαγγελματική έκθεση, ωστόσο η σχετική συμβολή αυτών των παραγόντων στη ΧΑΠ ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Τα κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ είναι (i) η χρόνια βρογχίτιδα, (ii) το εμφύσημα, (iii) η υπερέκκριση βλέννας και (iv) η απόφραξη των μικρών αεραγωγών.

Το άσθμα είναι μια άλλη σύνθετη και ετερογενής χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή, που επηρεάζει κυρίως τους αεραγωγούς των πνευμόνων και είναι η πιο κοινή χρόνια νόσος στα παιδιά. Προκαλείται από γονίδια που εμπλέκονται στη σηματοδότηση επαγωγής της φλεγμονής, αλλά και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, τα αλλεργιογόνα ή/και η επαγγελματική έκθεση.

Το άσθμα και η ΧΑΠ δεν μπορούν να θεραπευτούν, ωστόσο η κατάλληλη αντιμετώπιση μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα, να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου και να αυξήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι τυπικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της ΧΑΠ και του άσθματος, όπως τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και βρογχοδιασταλτικά, έχουν σημαντικά αποτελέσματα, ωστόσο δεν μπορούν να μειώσουν τη θνησιμότητα και προκαλούν παρενέργειες όπως λοιμώξεις, ταχυκαρδία και τρόμο.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η αγορά αναπνευστικών φαρμάκων, ώστε να γίνει αποτίμηση του μεριδίου αγοράς των θεραπευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στην ΧΑΠ και το άσθμα. Το μεγαλύτερο μερίδιο πωλήσεων στην Ευρωπαϊκή φαρμακευτική αγορά κατέχουν οι εισπνεόμενες θεραπείες, ένα ποσοστό που αυξάνεται σταδιακά ετησίως. Επιπλέον παρατηρείται σταδιακή μείωση της χρήσης των συσκευών εισπνοής ξηρής σκόνης (DPI) και αύξηση της χρήσης δοσομετρικής συσκευής εισπνοής υπό πίεση (pMDI) και των συσκευών βραδέως κινούμενου εκνεφώματος (SMI). Τέλος, παρατηρείται σημαντική μετατόπιση της Ευρωπαϊκής αγοράς στην χρήση διπλής ή

τριπλής θεραπείας έναντι της χρήσης μονοθεραπείας γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις οδηγίες κατά GOLD και GINA. Τα στοιχεία αγοράς συνάδουν σε γενικές γραμμές με τις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του άσθματος και της ΧΑΠ, ωστόσο απαιτείται η εύρεση νέων καινοτόμων συσκευών, φιλικών προς τον ασθενή αλλά και το περιβάλλον και με μειωμένη πιθανότητα λάθους κατά το χειρισμό.

Πέραν όμως των εισπνεόμενων θεραπειών, στην παρούσα έρευνα αγοράς για πιθανές καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις βρέθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση μοντελουκάστης έχει σαν αποτέλεσμα τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της, λόγω απωλειών κατά τη γαστρεντερική απορρόφηση και του ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διέλευσης, και συνεπώς η μελέτη ενός διαφορετικού τρόπου χορήγησης της καθίσταται αναγκαία (Barbosa et al., 2016). Ένα επιπλέον παράδειγμα δραστικής ένωσης που χρησιμοποιείται σύμφωνα με την έρευνα αγοράς για από του στόματος θεραπεία είναι η αμβροξόλη. Η χορήγηση αμβροξόλης μέσω εισπνοής μπορεί να ξεπεράσει τη χαμηλή κλινική αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της από του στόματος ή ενδοφλέβιας χορήγησης. Πρόσφατη μελέτη αποδεικνύει ότι η χορήγηση αμβροξόλης μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία της κάθαρσης τη βλέννας και να προωθήσει την απέκκριση των πτυέλων. Η χορήγηση αμβροξόλης με εισπνοή ανέστειλε την έκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)- $\alpha$ , και της ιντερλευκίνης (IL)-1 $\beta$  στους ιστούς των πνευμόνων, αποκαλύπτοντας την ευεργετική επίδραση της αμβροξόλης με τη χορήγηση εισπνοής για τη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων των αεραγωγών όπως το άσθμα και η ΧΑΠ (Zhang et al., 2016).

Ενώ οι συμβατικές θεραπείες για το άσθμα και την ΧΑΠ είναι σε γενικές γραμμές αποτελεσματικές, η εύρεση νέων θεραπευτικών επιλογών και η χρήση βιοδεικτών για τον εντοπισμό υποκείμενων φλεγμονωδών φαινοτύπων συμβάλλει στην εξατομίκευση της θεραπείας και στη βελτίωση του ελέγχου της νόσου. Κατηγορίες φαρμάκων, που είναι δυνητικά ικανές να αναστείλουν την στρατολόγηση και ενεργοποίηση των κυτταρικών συστατικών της φλεγμονής και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές σε προκλινικές ή/και κλινικές δοκιμές, περιλαμβάνουν φάρμακα που ρυθμίζουν μόρια σηματοδότησης, όπως αναστολείς του υποδοχέα χημειοκινών CXCR2 (ανταγωνιστές CXCR2), μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς φωσφοδιαστερασών (PDEs), μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF- $\alpha$ , ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL-1 και αναστολείς της φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης (PI3K).

Συγκρίνοντας τις παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα σηματοδοτούν μια νέα εποχή στη θεραπεία του σοβαρού άσθματος και της ΧΑΠ, ωστόσο τα διαθέσιμα, επί του παρόντος, μονοκλωνικά αντισώματα αποτυγχάνουν να αποτρέψουν όλες τις παροξύνσεις, υπογραμμίζοντας για άλλη μια φορά

την ανάγκη να συνεχιστεί η διερεύνηση των μηχανισμών επαγωγής της φλεγμονής με στόχο την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων. Επιπλέον, κατά την γνώμη μου, η πιο υποσχόμενη μέθοδος είναι η αξιοποίηση των εξελίξεων στη νανοτεχνολογία. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και οι παρενέργειες της από του στόματος χορήγησης σκευασμάτων, η απώλεια δραστικών ενώσεων στην εισπνεόμενη θεραπεία και τα λάθη κατά τον χειρισμό της συσκευής εισπνοής απαιτούν την επίτευξη στοχευμένης απελευθέρωσης εισπνεόμενων φαρμάκων που μπορεί να επιτευχθεί μέσω της νανοτεχνολογίας. Συγκεκριμένα η χρήση της νανοτεχνολογίας αναμένεται να εφαρμοστεί τα επόμενα χρόνια καθώς διάφορα νανοφάρμακα έχουν αναπτυχθεί και οι προκλινικές μελέτες έδειξαν εξαιρετικά αποτελέσματα.

Τέλος, αναφορικά με το μέλλον στις θεραπείες του ΧΑΠ και του άσθματος, η απλή επιβράδυνση της εξέλιξης των νόσων είναι σημαντική, αλλά δεν αντιμετωπίζει πλήρως τις ανάγκες των ασθενών, γεγονός που οδηγεί το πεδίο μελέτης των ερευνών στην προσπάθεια αναγέννησης του πνευμονικού ιστού. Οι μελέτες αναμένεται να επικεντρωθούν στην ενεργοποίηση της ενδογενούς ικανότητας επισκευής των πνευμόνων ή/και στην υιοθέτηση εξωγενούς αναγέννησης μέσω μηχανικής ιστών, βιοτεχνητών ικριωμάτων ή προσθήκης βλαστοκυττάρων στους πνεύμονες. Συγκεκριμένα, με τη χρήση του συστήματος CRISPR/Cas9 δύναται η στοχευμένη αλλαγή βάσεων στο γονιδίωμα, μέσω διαγραφής, διόρθωσης ή αντικατάστασης. Επομένως η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας, μέσω στόχευσης γονιδίων ή μεταγραφικών οδών όπως επιγενετικές αλλαγές σε γονίδια που εμπλέκονται στην υπερέκκριση βλέννας στη ΧΑΠ και το άσθμα. Όσον αφορά την χρήση βλαστοκυττάρων στην θεραπεία των αναπνευστικών νοσημάτων, η θεραπευτική επίδραση των βλαστοκυττάρων σε ζωικά μοντέλα ΧΑΠ και άσθματος έχει αποδειχθεί από πολλές προκλινικές μελέτες και συνεπώς θα μπορούσε να αποτελέσει μια μελλοντική λύση για τις νόσους αυτές.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aguiar, F.S., Melo, A.S., Araújo, A.M.S. *et al.* Autologous bone marrow-derived mononuclear cell therapy in three patients with severe asthma. *Stem Cell Res Ther* 11, 167 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01675-x>
2. Barbosa, J. S., Almeida Paz, F. A., & Braga, S. S. (2016). Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations. *Drug Delivery*, 23(9), 3257–3265. doi:10.3109/10717544.2016.1170247
3. Barnes PJ. Identifying molecular targets for new drug development for chronic obstructive pulmonary disease: what does the future hold? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 36(4), 508–522 (2015).
4. Barnes PJ, Anderson GP, Fagerås M, et al. Chronic lung diseases: prospects for regeneration and repair. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200213 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0213-2020>].
5. Bhagchandani, S., Johnson, J. A., & Irvine, D. J. (2021). Evolution of Toll-like receptor 7/8 agonist therapeutics and their delivery approaches: From antiviral formulations to vaccine adjuvants. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175, 113803. doi:10.1016/j.addr.2021.05.013
6. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 1294–1302.
7. Choby GW and Lee S (2015) Pharmacotherapy for the treatment of asthma: current treatment options and future directions. *Int Forum Allergy Rhinol* 5 (Suppl 1): S35–S40.
8. Chupp, G. L., Kaur, R., & Mainardi, A. (2019). New Therapies for Emerging Endotypes of Asthma. *Annual Review of Medicine*, 71(1). doi:10.1146/annurev-med-041818-020630
9. Chu DK, Al-Garawi A, Llop-Guevara A, et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 14.
10. Chen R, Zhang Q, Chen S, et al. IL-17F, rather than IL-17A, underlies airway inflammation in a steroid-insensitive toluene diisocyanate-induced asthma model. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801510.
11. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax* 76(2), 188–195 (2021).
12. Dragionieri S. & Varpagnano G.E., Biological therapy for severe asthma, *Asthma Research and Practice* (2021) 7:12 <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00078-w>
13. Ejiófor, S., & Turner, A. M. (2013). *Pharmacotherapies for COPD. Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 7, CCRPM.S7211. doi:10.4137/ccrpm.s7211
14. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- $\alpha$  in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 753–762.
15. European Respiratory Society. The economic burden of lung disease. In: *European Lung White Book*. <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>
16. Ferguson G.T., EM Kerwin, Tara Rheault, Thomas Bengtsson, Kathleen Rickard, A Dose-Ranging Study of the Novel Inhaled Dual PDE 3 and 4 Inhibitor Ensifentrine in Patients with COPD Receiving Maintenance Tiotropium Therapy, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2021:16 1137–1148

17. Ferrando M, Bagnasco D, Braido F, Baiardini I, Passalacqua G, Puggioni F, Varricchi G, and Canonica GW (2017) Umeclidinium for the treatment of uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 26:761–766.
18. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S et al.. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res.* doi:10.1183/23120541.00437-2020 (2021)
19. Furukawa J, Okada K, Shinohara Y. Glycomics of human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells. *Glycoconj J* 2016;33:707–715. doi: 10.1007/s10719-016-9701-3
20. Gao F, Chiu SM, Motan DA, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis* 2016;7:e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327.
21. Giannetti, A., Ricci, G., Procaccianti, M., Santoro, A., & Caffarelli, C. (2020). Safety, Efficacy, and Preventive Role of Subcutaneous and Sublingual Allergen Immunotherapy for the Treatment of Pediatric Asthma, *Journal of Asthma and Allergy*, Volume 13, 575–587. doi:10.2147/jaa.s234280
22. Glassberg, M. K., Csete, I., Simonet, E., & Elliot, S. J. (2021). Stem Cell Therapy for COPD. *Chest.* doi:10.1016/j.chest.2021.04.020
23. Global Initiative for Asthma, Global strategy for asthma management and prevention (2020)
24. Global Initiative for Asthma, Global strategy for asthma management and prevention (2021)
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, POCKET GUIDE TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION, A guide for health care professionals, 2021 REPORT
26. Govoni, M., Bassi, M., Vezzoli, S., Lucci, G., Emirova, A., Nandeuil, M. A., ... Singh, D. (2020). *Sputum and blood transcriptomics characterisation of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on top of triple therapy in patients with chronic bronchitis.* *Respiratory Research*, 21(1). doi:10.1186/s12931-020-1329-y
27. Gu, S., Cui, D., Chen, X., Xiong, X., & Zhao, Y. (2018). PROTACs: An Emerging Targeting Technique for Protein Degradation in Drug Discovery. *BioEssays*, 40(4), 1700247. doi:10.1002/bies.201700247
28. Gulati N., Chellappan D.K., MacLoughlin R., Dua K. and Dureja H., Inhaled nano-based therapeutics for inflammatory lung diseases: Recent advances and future prospects, *Life Sciences* 285 (2021) 119969
29. Ha, D., Yang, N., & Nadithe, V. (2016). Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 287–296. doi:10.1016/j.apsb.2016.02.001
30. Hernandez ML, Mills K, Almond M, et al. IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 379–385.
31. Hernandez ML, Wagner JG, Kala A, et al. Vitamin E,  $\gamma$ -tocopherol, reduces airway neutrophil recruitment after inhaled endotoxin challenge in rats and in healthy volunteers. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 56–62.
32. Huang X., Mu X., Deng L., Fu A., Pu E., Tang T. and Kong X, «*The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease*», *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019:14 1139–1158

33. Holgate S. T. (2008). *Pathogenesis of Asthma. Clinical & Experimental Allergy*,
34. Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E., & Kankaanranta, H. (2015). *Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. Mediators of Inflammation, 2015*, 1–19. doi:10.1155/2015/514868
35. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 4(1), 68 (2015).
36. Kourlaba, G., Bakakos, P., Loukides, S., Vellopoulou, K., Solakidi, A., & Maniadas, N. (2018). *The self-reported prevalence and disease burden of asthma in Greece. Journal of Asthma, 1–20*. doi:10.1080/02770903.2018.1471704
37. Ling S. H. and van Eeden S. F., «*Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*», *International Journal of COPD* (2009):4 233–243
38. Lino, C. A., Harper, J. C., Carney, J. P., & Timlin, J. A. (2018). Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Delivery, 25*(1), 1234–1257. doi:10.1080/10717544.2018.1474964
39. Liu, C., Zhang, L., Liu, H., & Cheng, K. (2017). Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *Journal of Controlled Release, 266*, 17–26. doi:10.1016/j.jconrel.2017.09.012
40. Lo Bello F, Hansbro PM, Donovan C et al.. New drugs under development for COPD. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 25(4), 419–431 (2020)
41. Løkke A., Peter Lange, Jesper Lykkegaard, Rikke Ibsen, Maria Andersson, Sofie de Fine Licht, Ole Hilberg, Economic Burden of COPD by Disease Severity – A Nationwide Cohort Study in Denmark, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2021:16 603–613
42. Luo M.X., Hua S. and Shang Q.Y., Application of nanotechnology in drug delivery systems for respiratory diseases (Review), *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 23: 325, 2021
43. Mahemuti G, Zhang H, Li J, Tielwaerdi N, and Ren L (2018) Efficacy and side effects of intravenous theophylline in acute asthma: a systematic review and metaanalysis. *Drug Des Devel Ther* 12:99–120.
44. Matera MG, Cazzola M, Page C. Prospects for COPD treatment. *Curr. Opin. Pharmacol.* 56, 74–84 (2021)
45. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. TSLP inhibitors for asthma: current status and future prospects. *Drugs* 80(5), 449–458 (2020).
46. Matera MG, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, Cazzola M. New avenues for phosphodiesterase inhibitors in asthma. *J. Exp. Pharmacol.* 13, 291–302 (2021b).
47. Menzella, F., Lusuardi, M., Galeone, C. *et al.* Tailored therapy for severe asthma. *Multidiscip Respir Med* 10, 1 (2015). <https://doi.org/10.1186/2049-6958-10-1>
48. Menzies-Gow, A., Colice, G., Griffiths, J. M., Almqvist, G., Ponnarambil, S., Kaur, P., ... Garcia Gil, E. (2020). NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respiratory Research, 21*(1). doi:10.1186/s12931-020-01526-6
49. Miller M. Phosphodiesterase inhibition in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases: current status and potential. *J Recept Ligand Channel Res* 2015; 8: 19–30.
50. Mims J.W., «*Asthma: definitions and pathophysiology*», *IntForum Allergy Rhinol.* 2015;5:S2–S6.

51. Mirershadi, F., Ahmadi, M., Rezabakhsh, A., Rajabi, H., Rahbarghazi, R., & Keyhanmanesh, R. (2020). Unraveling the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in asthma. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1). doi:10.1186/s13287-020-01921-2
52. National Heart, Lung, and Blood Institute. «*Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma(EPR-3)*», 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>.
53. Novartis Pharmaceuticals. Study to Assess the Efficacy and Safety of CJM112 in Patients with Inadequately Controlled Severe Asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299686/>
54. Passi, M., Shahid, S., Chockalingam, S., Sundar, I. K., & Packirisamy, G. (2020). Conventional and Nanotechnology Based Approaches to Combat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Chronic Airway Diseases. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 15, 3803–3826. doi:10.2147/ijn.s242516
55. Parri, G., Nieri, D., Roggi, M. A., Vagaggini, B., Celi, A., & Paggiaro, P. (2018). Fluticasone furoate, umecclidinium bromide and vilanterol as a combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. doi:10.1080/17476348.2018.1548936
56. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R and Pelaia G (2020) Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front. Immunol.* 11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312
57. Popov, T. A., De Niet, S., & Vanderbist, F. (2016). Budesonide/salmeterol in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(2), 113–125. doi:10.1586/17476348.2016.1133302
58. Quirt, J., Hildebrand, K. J., Mazza, J., Noya, F., & Kim, H. (2018). *Asthma. Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(S2). doi:10.1186/s13223-018-0279-0
59. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Vallese D, et al. Expression of nasal and bronchial IL-17F and related cytokines in frequent exacerbators with neutrophilic severe asthma. *Eur Respir J* 2016; 48: PA4176.
60. Rinne, S., Feemster, L., Collins, B., Liu, C.-F., Bryson, C., O’Riordan, T., & Au, D. (2015). Thiazolidinediones are associated with a reduced risk of COPD exacerbations. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1591. doi:10.2147/copd.s82643
61. Rolla G and Brussino L (2018) Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 379:590–591.
62. Rupani H., Fong W.C.G., Kyyaly A. and Kurukulaaratchy R.J., Recent Insights into the Management of Inflammation in Asthma, *Journal of Inflammation Research* 2021:14 4371–4397
63. Sasaki Shruti, Guo Shuling, *Nucleic Acid Therapies for Cystic Fibrosis, Nucleic Acid Therapeutics* Vol. 28, No. 1, Review, Published Online:1 Feb 2018, <https://doi.org/10.1089/nat.2017.0696>
64. Simkovich S.M., Goodman D., Roa C., Crocker M.E., Gianella G.E, Kirenga B.J., Wise R.A. and Checkley W., «*The health and social implications of household air pollution and respiratory diseases*», *npj Primary Care Respiratory Medicine* (2019) 29:12; <https://doi.org/10.1038/s41533-019-0126-x>
65. Soriano, J. B., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abera, S. F., Agrawal, A., Ahmed, M. B., ... Alam, K. (2017). *Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and*

- asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet Respiratory Medicine*, 5(9), 691–706. doi:10.1016/s2213-2600(17)30293-x
66. Sui BD, Zheng CX, Li M, Jin Y, Hu CH. Epigenetic regulation of mesenchymal stem cell homeostasis. *Trends Cell Biol* 2020;30:97–116. doi: 10.1016/j.tcb.2019.11.006.
  67. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
  68. Terada M, Kawamata M, Kimura R, Sekiya S, Nagamatsu G, Hayashi K, et al. Generation of Nanog reporter mice that distinguish pluripotent stem cells from unipotent primordial germ cells. *Genesis* 2019;57:e23334. doi: 10.1002/dvg.23334.
  69. Tianshi D.W., Brigham E.P. and McCormack M.C., «*Asthma in the Primary Care Setting*», *Med Clin North Am.* (2019) 103(3): 435–452. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.004.
  70. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition Forum of International Respiratory Societies
  71. Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10:211–234
  72. Traves SL, Culpitt SV, Russell REK, et al. Increased levels of the chemokines GRO $\alpha$  and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002; 57: 590–595.
  73. Trivedi M and Denton E (2019) Asthma in Children and Adults—What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Front. Pediatr.* 7:256. doi: 10.3389/fped.2019.00256
  74. Uphoff EP, Bird PK, Antó JM, et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res* 2017; 3: 00150-2016 [https://doi.org/10.1183/23120541.00150-2016].
  75. Usmani, O. S. (2019). Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 15, 461–472. doi:10.2147/tcrm.s160365
  76. Vellopoulou, K., Bakakos, P., Loukides, S., Maniadas, N., & Kourlaba, G. (2019). *The Economic Burden of Asthma in Greece: A Cross-Sectional Study. Applied Health Economics and Health Policy.* doi:10.1007/s40258-019-00469-4
  77. Vogelmeier C.F, Gerard J. Criner, Fernando J. Martinez, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome R. Celli, Rongchang Chen, Marc Decramer, Leonardo M. Fabbri, Peter Frith, David M. G. Halpin, M. Victorina López Varela, Masaharu Nishimura, Nicolas Roche, Roberto Rodriguez-Roisin, Don D. Sin, Dave Singh, Robert Stockley, Jørgen Vestbo, Jadwiga A. Wedzicha and Alvar Agustí, «*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report GOLD Executive Summary*», *AJRCCM Articles in Press* (2017)
  78. Wadhwa, R., Aggarwal, T., Malyla, V., Kumar, N., Gupta, G., Chellappan, D. K., ... Dua, K. (2019). *Identification of biomarkers and genetic approaches toward chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 16703–16723. doi:10.1002/jcp.28482
  79. Wang, C., Zhou, J., Wang, J. et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Sig Transduct Target Ther* 5, 248 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00345-x>
  80. Wang, L., Feng, M., Li, Q., Qiu, C., & Chen, R. (2019). *Advances in nanotechnology and asthma. Annals of Translational Medicine*, 7(8), 180–180. doi:10.21037/atm.2019.04.62

81. Wang, C., Zhou, J., Wang, J., Li, S., Fukunaga, A., Yodoi, J., & Tian, H. (2020). Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). doi:10.1038/s41392-020-00345-x
82. Wassim W. Labaki, MD, MeiLan K. Han, MD, Chronic Respiratory Diseases: A Global View, *Lancet Respir Med*. 2020 June ; 8(6): 531–533. doi:10.1016/S2213-2600(20)30157-0.
83. Wendell, S. G., Fan, H., & Zhang, C. (2019). *G Protein–Coupled Receptors in Asthma Therapy: Pharmacology and Drug Action*. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 1–49. doi:10.1124/pr.118.016899
84. Zhang, S., Jiang, J., Ren, Q., Jia, Y., Shen, J., Shen, H., ... Xie, Q. (2016). Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 775, 138–148. doi:10.1016/j.ejphar.2016.02.030
85. Zhang, Y., Loh, C., Chen, J., & Mainolfi, N. (2019). Targeted protein degradation mechanisms. *Drug Discovery Today: Technologies*, 31, 53–60. doi:10.1016/j.ddtec.2019.01.001