

# Κάπνισμα και άσθμα

## Μία διαφορετική νόσος;

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΜΑΡΚΟΥΛΑΚΗ<sup>1</sup>, ΣΤΕΛΙΟΣ ΛΟΥΚΙΔΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικευόμενη Πανεπ. Πνευμον. Κλινικής ΝΝΘΑ,

<sup>2</sup>Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

### Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, που χαρακτηρίζεται από βρογχική υπεραντιδραστικότητα και ποικίλη απόφραξη των αεραγωγών η οποία είναι αναστρέψιμη, είτε αυτόματα είτε μετά από χορήγηση βροχοδιασταλτικών. Η φλεγμονή των αεραγωγών οφείλεται σε διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του άσθματος έχουν μελετηθεί κυρίως σε μη καπνιστές ασθματικούς. Υπάρχει όμως ένα σημαντικό ποσοστό ασθματικών που καπνίζουν και το οποίο εκτιμάται ότι βρίσκεται μεταξύ 17-35 %<sup>1</sup>. Το κάπνισμα έχει πολλαπλές επιδράσεις στους αεραγωγούς, περιλαμβανομένης της άμεσης τοξικής δράσης στο βρογχικό επιθήλιο, της επαγωγής του οξειδωτικού stress, της ενεργοποίησης φλεγμονωδών κυττάρων και της αύξησης της διαπερατότητας του επιθηλίου, ενώ συμμετέχει στη φυσική ιστορία της νόσου προκαλώντας ανάπτυξη άσθματος σε άτομα με προδιάθεση<sup>2</sup>. Οι ασθματικοί καπνιστές φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με μη καπνιστές, ενώ ταυτόχρονα έχουν μειωμένο έλεγχο του άσθματος.

### Κλινική εικόνα

Το κάπνισμα αυξάνει τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα του άσθματος και επιταχύνει την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας<sup>3</sup>. Οι καπνιστές ασθματικοί παρουσιάζουν συχνότερα και σοβαρότερα συμπτώματα, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ανάγκη για χρήση ταχείας έναρξης δράσης β<sub>2</sub> διεγερτών. 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<sup>4</sup>.

Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα από το Asthma Control Questionnaire μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθματικών. Παράμετροι όπως

οι επισκέψεις σε επείγοντα ιατρεία, η συχνότητα αγωγής με συστηματικά στεροειδή και οι ημέρες απουσίας από το σχολείο ή την εργασία ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες. Ο έλεγχος του άσθματος ήταν επίσης παρόμοιος στις δυο ομάδες, αν και η μέση βαθμολογία ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των μη καπνιστών. Τέλος, οι καπνιστές είχαν συχνότερα συμπτώματα από τους μη καπνιστές<sup>5</sup>.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι ασθματικοί καπνιστές θεωρούν ότι δεν κινδυνεύουν από το κάπνισμα, ενώ φαίνεται ότι αλληλάζει και η προσωπική αντίληψη των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Αυτό υποστηρίζεται εν μέρει από μελέτη όπου διαπιστώνεται αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του καπνίσματος σε πακέτα-έτη και της έντασης της δύσπνοιας.

### Λειτουργικός έλεγχος

Όσον αφορά το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στους δυναμικά εκπνεόμενους όγκους (FEV<sub>1</sub> και FVC), ενώ αντίθετα υπάρχει στους καπνιστές μεγαλύτερη μείωση του λόγου FEV<sub>1</sub>/FVC, που θεωρείται ότι εκφράζει σε καλύτερο βαθμό την απόφραξη των αεραγωγών, καθώς και της δυναμικά εκπνεόμενης ροής FEF 25-75% που εκφράζει τους μικρούς αεραγωγούς. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) ήταν αυξημένη στους καπνιστές, ενώ η εισπνευστική χωρητικότητα (IC) πριν και μετά την πρόκληση με μεταχολίνη ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες. Η διαχυτική ικανότητα (DLCO) και η ενδοτικότητα ήταν χαμηλότερη στους καπνιστές. Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα<sup>5</sup>. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένους ασθενείς οξύ βρογχόσπασμο και μείωση της FEV<sub>1</sub>. Στα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα όπως το άσθμα, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονισθεί ο βαθμός έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας στο χρόνο. Η παρουσία του καπνίσματος επιταχύνει την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας από ό,τι κάθε παράγοντας ξεχωριστά στους ασθενείς με άσθμα. Μια μελέτη 4.000 ενηλίκων 18-30

χρονών με διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών, κατέδειξε ότι η πτώση της FEV<sub>1</sub> σε μη καπνιστές χωρίς άσθμα ήταν 8,5%, σε μη καπνιστές με άσθμα 10,1%, σε καπνιστές χωρίς άσθμα 11,1% και σε καπνιστές με άσθμα 17,8%<sup>6</sup>.

### Φλεγμονή

Όπως αναφέρθηκε, το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από διήθηση από μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα κυρίως CD-4. Σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία παίζουν παράγοντες μεταγραφής, όπως ο NF-κΒ και η AP-1, που οδηγούν σε ενεργοποίηση φλεγμονωδών γονιδίων. Στη διαδικασία της φλεγμονής συμμετέχουν διάφορες κυτταροκίνες με χημειοτακτική δράση για φλεγμονώδη κύτταρα, όπως οι ιντερλευκίνες 4, 5, 13, 1β (IL-4, IL-5, IL-13 και IL-1β), μεσολαβητές από φλεγμονώδη κύτταρα, όπως οι λευκοτριένες LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α).

Η χρόνια φλεγμονή καταλήγει σε δομικές αλλαγές των αεραγωγών, όπως υποεπιθηλιακή ίνωση, υπερτροφία λείων μυϊκών ινών, αγγειογένεση και υπερπλασία βλενογονίων αδένων.

Το κάπνισμα φαίνεται να τροποποιεί τη φλεγμονή που σχετίζεται με το άσθμα προκαλώντας ενεργοποίηση κάποιων φλεγμονωδών μηχανισμών και καταστολή κάποιων άλλων. Σε υγιείς καπνιστές παρατηρείται αύξηση των Τ λεμφοκυττάρων κυρίως CD-8, των μακροφάγων και των μονοπύρηνων στα τοιχώματα των αεραγωγών, ενώ στις βρογχικές εκκρίσεις ανευρίσκονται αυξημένα πολυμορφοπύρνα. Στα πτύελα των ασθματικών καπνιστών ανευρίσκεται, πέρα από τα πολυμορφοπύρνα, υψηλός αριθμός βρογχικών κυττάρων, που πιθανά αντανάκλα την αυξημένη καταστροφή και αποφολίδωση των κυττάρων αυτών λόγω του καπνίσματος<sup>5</sup>. Μάλιστα υπάρχει αρνητική συσχέτιση του ποσοστού των πολυμορφοπύρνων με την FEV<sub>1</sub>%<sup>7</sup>. Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 (IL-8) είναι αυξημένα στα πτύελα των ασθματικών καπνιστών και υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων αυτών με ⇨

⇒ τον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων στα πτύελα και τη βαρύτητα καπνίσματος σε πακέτα-έτη<sup>7</sup>. Συνυπάρχει αρνητική στατιστική συσχέτιση με την FEV<sub>1</sub>%<sup>7</sup>. Φαίνεται από τα παραπάνω ότι στους ασθματικούς καπνιστές υπάρχει ενεργοποίηση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής, με πιθανότερο ερέθισμα την ελασάση των ουδετεροφίλων για την παραγωγή IL-8 από τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα<sup>7</sup>.

Ο ρόλος της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στους καπνιστές ασθματικούς παραμένει αμφιλεγόμενος. Αν και τα ηωσινόφιλα των πτυέλων είναι μειωμένα στους ασθματικούς καπνιστές<sup>7</sup>, υπάρχουν δεδομένα σε in vitro μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει ηωσινοφιλική φλεγμονή στους αεραγωγούς<sup>8</sup>. Φαίνεται δε ότι και στη συστηματικά εκφραζόμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή υπάρχουν ανάλογα ευρήματα, πράγμα όμως που δηλώνει ότι η ηωσινοφιλική απάντηση στο κάπνισμα ελέγχεται από διαφορετικούς κατά περίπτωση μηχανισμούς<sup>9</sup>.

Η ιντερλευκίνη 18 (IL-18) είναι μια κυτταροκίνη που παίζει προστατευτικό ρόλο στο άσθμα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της Th-2 απάντησης. Το κάπνισμα σχετίζεται με μείωση των επιπέδων IL-18 τόσο σε ασθματικούς ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα, γεγονός που δηλώνει την περαιτέρω ενεργοποίηση της Th-2 απάντησης στους ασθματικούς καπνιστές<sup>10</sup>.

Στο βροχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) ασθματικών καπνιστών παρατηρείται αύξηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, καθώς και του συνολικού αριθμού των κυττάρων που φαίνεται να συσχετίζεται με το βαθμό της καπνιστικής συνήθειας. Επίσης, υπάρχουν υψηλά επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β και IL-8<sup>7</sup>. Αυτή η διαφορά δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη μεταξύ υγιών ατόμων καπνιστών και μη καπνιστών<sup>7</sup>. Πιθανά οι ασθματικοί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στις βλαβερές επιπτώσεις του καπνού πάνω στον ήδη φλεγμαινόμενα αεραγωγό. Η διακοπή του καπνίσματος σε υγιή άτομα οδηγεί στην αποκατάσταση του αριθμού και της αναλογίας των κυττάρων στο BAL. Αυτό δεν ισχύει για τους ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ είναι άγνωστο ακόμα τι συμβαίνει στο άσθμα. Τέλος, στο BAL ασθματικών καπνιστών έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα λιποκορτίνης 1 σε σχέση με μη καπνιστές ασθματικούς. Η λιποκορτίνη 1 είναι αντιφλεγμονώδης πρωτεΐνη και θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αποτελεί μηχανισμό προστασίας έναντι της φλεγμονής των αεραγωγών που προκαλεί το κάπνισμα<sup>11</sup>.

Τα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδι-

ου του αζώτου (NO) είναι μειωμένα στους ασθματικούς καπνιστές<sup>12</sup>. Ο καπνός του τσιγάρου μειώνει τα επίπεδα του NO μέσω αναστολής της επαγόμενης συνθετάσης του NO (iNOS). Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε της άμεσης επίδρασης των υψηλών συγκεντρώσεων του εξωγενούς NO που περιέχεται στον καπνό του τσιγάρου, είτε της αλληλεπίδρασης του CO του καπνού με τις πρωτεΐνες που εκφράζουν αιμοξυγενάσες. Σε υγιείς καπνιστές, τα επίπεδα του NO αυξάνονται μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

Ένας άλληλος παράγοντας που έχει μελετηθεί και φαίνεται να παρουσιάζει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά στους ασθματικούς καπνιστές είναι η προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Η PGE<sub>2</sub> παράγεται από το αραχιδονικό οξύ με τη δράση της κυκλιοοξυγενάσης. Πηγή παραγωγής της είναι διάφορα κύτταρα, κυρίως επιθηλιακά, λεία μυϊκά και μακροφάγα. Θεωρείται ότι έχει βροχοπροστατευτική δράση αναστέλλοντας το βρογχόσπασμο που προκαλείται από την άσκηση και την έκθεση σε αλλεργιογόνα. Παράλληλα, ελαττώνει τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO και αναστέλλει την επαγόμενη συνθετάση του NO (iNOS). Σε μελέτη που αξιολόγησε τα επίπεδα της PGE<sub>2</sub> στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC) διαπιστώθηκε ότι σε ασθματικούς καπνιστές τα επίπεδα της PGE<sub>2</sub> είναι υψηλότερα από ό,τι σε μη καπνιστές ασθματικούς, ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε υγιείς καπνιστές και μη καπνιστές. Παράλληλα δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Παραμένει όμως σαν βασικό ερώτημα εάν είναι τελικά η PGE<sub>2</sub> ο προστατευτικός εκείνος μηχανισμός που ενεργοποιείται σε καπνιστές ασθματικούς ως απάντηση στην υποκείμενη αυξημένη φλεγμονώδη διαδικασία<sup>13</sup>.

Τέλος, το pH καθώς και δείκτες οξειδωτικού stress, όπως το 8-ισοπροσάνιο, στο EBC φαίνεται να επηρεάζονται αρνητικά στους καπνιστές ασθματικούς από ό,τι σε μη καπνιστές, γεγονός που αντανάκλα το αυξημένο οξειδωτικό stress που προκαλεί το κάπνισμα<sup>5</sup>.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι στη φλεγμονώδη διαδικασία του άσθματος παίζουν ρόλο και διάφορες λευκοτριένες όπως οι LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. Αντίθετα, η LTB<sub>4</sub> έχει συνδεθεί με την ουδετεροφιλική φλεγμονή και κυρίως με τη ΧΑΠ. Δεν έχει άμεση επίδραση στις βρογχικές λείες μυϊκές ίνες, αλλά συνεισφέρει στη βροχοστένωση μέσω της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας και της έκκρισης βλήννης. Φαίνεται λοιπόν ότι οι καπνιστές ασθματικοί παρουσιάζουν μία αύξηση της LTB<sub>4</sub> στα πτύελα και στο EBC ανάλογη των

ασθενών με ΧΑΠ, όταν υπάρχει σαν υποστρώμα η σημαντική αναστρεψιμότητα των αεραγωγών. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ίσως υπάρχει κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάμεσα στις δυο κατηγορίες ασθενών, που πιθανά να είναι η εκσεσημασμένη φλεγμονή που εκφράζεται με τη μεγαλύτερη αναστρεψιμότητα<sup>14</sup>.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι το ενεργό κάπνισμα συσχετίζεται με την παραγωγή ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE έναντι της οικιακής σκόνης στο γενικό πληθυσμό, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση στα αλλεργιογόνα<sup>15</sup>. Αν λάβουμε δε υπόψη μελέτες από νεκροτομικό υλικό ασθματικών καπνιστών, όπου διαπιστώνεται αυξημένη υποεπιθηλιακή ίνωση, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι οι επιπτώσεις της χρόνιας φλεγμονής στο remodeling των αεραγωγών επιβαρύνονται από την καπνιστική συνήθεια<sup>16</sup>.

### Απεικονιστικός έλεγχος

Από τον απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, το κυρίαρχο εύρημα ήταν η μικρότερη διάμετρος των αεραγωγών στους καπνιστές, που οφείλεται σε μικρό μέγεθος αεραγωγών και όχι σε αύξηση του πάχους του βρογχικού τοιχώματος. Επίσης, εμφυσηματικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε καπνιστές και μάλιστα υπάρχει συσχέτιση με τη βαρύτητα του καπνίσματος<sup>5</sup>.

### Ανταπόκριση στη θεραπεία

#### β<sub>2</sub> διεγέρτες

Οι β<sub>2</sub> διεγέρτες δρουν μέσω αύξησης του κυκλικού AMP, που προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και βρογχοδιαστολή. Έχει αναφερθεί ότι το κάπνισμα επηρεάζει την ανταπόκριση στους β<sub>2</sub> διεγέρτες, μέσω μείωσης του αριθμού αλλήλ και της δραστηριότητας των β<sub>2</sub> αδρενεργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων<sup>17</sup>. Επιπλέον επηρεάζει τη σύνδεση με τον υποδοχέα και την παραγωγή cAMP. Οι δράσεις αυτές είναι αναστρέψιμες μετά την πάροδο 8 εβδομάδων από τη διακοπή του καπνίσματος<sup>18</sup>.

#### Κορτικοειδή

Είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών που παρατηρείται στο άσθμα παρουσιάζει πολύ καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS). Εντούτοις φαίνεται ότι και στην περίπτωση αυτή, οι ασθματικοί καπνιστές αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία. Πολλές μελέτες που διαπραγματεύτηκαν την κλινική και λειτουργική απάντηση στα ⇒

⇒ ICS και στα συστηματικά στεροειδή έδειξαν μειωμένη ανταπόκριση στους ασθματικούς καπνιστές. Τα κορτικοειδή συνδέονται με τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς τους και στη συνέχεια με το DNA του κυττάρου και προκαλούν καταστολή ή ενεργοποίηση γονιδίων-στόχων. Το DNA του κυττάρου είναι τυλιγμένο γύρω από τις ιστόνες, με τη μορφή των χρωμοσωμάτων. Η τροποποίηση των ιστονών καθορίζει την έκφραση των γονιδίων. Συγκεκριμένα, η ακετυλίωση των ιστονών καταλήγει στη μεταγραφή των γονιδίων και ελέγχεται από τις ακετυλάσες των ιστονών (HATs). Αντίθετα, η αποακετυλίωση των ιστονών (HDACs) ανταγωνίζεται τη δράση των ακετυλάσων και καταστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων. Στο ανθρώπινο επιθήλιο, η ενεργοποίηση ενός παράγοντα μεταγραφής του NF-KB που προκαλείται από φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η IL-1b, ο TNF-a ή η ενδοτοξίνη, καταλήγει σε ακετυλίωση της ιστόνης H4 και ενεργοποίηση φλεγμονωδών γονιδίων, με αποτέλεσμα αύξηση μεσολαβητών και κυτταροκινών όπως ο TNF-a και η IL-8. Τα κορτικοειδή αναστέλλουν τη δράση αυτή μέσω της αποακετυλίωσης της ιστόνης και ενεργοποίησης της HDAC<sup>19</sup>.

Σε υλικό από βρογχικές βιοψίες και BAL ασθματικών ασθενών παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα των HAT και μειωμένη των HDAC, κυρίως της HDAC1, που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων. Οι HDAC2 και HDAC3 είναι σε φυσιολογικά επίπεδα. Στα κύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών αυτών η δραστηριότητα των HAT και HDAC είναι φυσιολογική, επομένως η διαφορά αυτή απαντάται τοπικά στα κύτταρα των αεραγωγών. Σε ασθματικούς καπνιστές, η μείωση στη δραστηριότητα των HDAC είναι πολύ μεγαλύτερη και πιθανά ανάλογη αυτής των ασθενών με ΧΑΠ<sup>19</sup>. Η αιτία μπορεί να βασίζεται στη θεωρία ότι το κάπνισμα, μέσω αύξησης του οξειδωτικού stress, ενεργοποιεί τον παράγοντα NF-KB, με αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα των HAT και μειωμένη δραστηριότητα των HDAC2.

Οι πιθανοί λοιπόν μηχανισμοί αντοχής στα κορτικοειδή είναι οι ακόλουθοι:

1. Η μειωμένη δραστηριότητα της HDAC2, που οφείλεται στο οξειδωτικό stress σε συνδυασμό με προϊόντα μεταβολισμού του NO.

2. Η επίδραση στους υποδοχείς των κορτικοειδών. Υπάρχουν δύο είδη υποδοχέων, οι κυτταροπλασματικοί (GR-a) και αυτοί που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου (GR-β) οι οποίοι δε μπορούν να συνδεθούν με το DNA του κυττάρου και είναι ανενεργοί. Η αναλογία των υποδοχέων αυτών ρυθμίζεται

από διάφορες κυτταροκίνες. Η αυξημένη έκφραση των GR-β μπορεί να επηρεάζει την ανταπόκριση στα κορτικοειδή αναστέλλοντας τη δράση των GR-a. Ο συνδυασμός των ιντερλευκινών IL-2 και IL-4 αυξάνει τους GR-β στα T λεμφοκύτταρα<sup>20</sup>. Η IL-8 αυξάνει τους GR-β στα ουδετερόφιλα, ενώ ανάλογη είναι η δράση και του TNF-a<sup>21</sup>. Παράλληλα, ο καπνός του τσιγάρου μειώνει τη συγγένεια των υποδοχέων, κάτι που in vitro παρατηρείται μέσω των IL-2, IL-4, IL-13. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, τόσο in vitro όσο και in vivo, προκαλεί αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών όπως IL-4, IL-8 και TNF-a.

3. Ενεργοποίηση προφλεγμονωδών παραγόντων. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει λιποπολυσακχαρίδη (LPS) που οδηγεί σε ενεργοποίηση του NF-KB και επομένως παραγωγή TNF-a και IL-8. Επιπλέον, ο NF-KB μπορεί να καταστείλει τους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών (GR-a) και να εμποδίσει την σύνδεσή τους με το DNA του κυττάρου<sup>22</sup>. Ο παράγοντας NF-KB έχει ενοχοποιηθεί για την αντοχή στα κορτικοειδή στη νόσο του Crohn.

4. Το NO, που υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις στον καπνό του τσιγάρου, προκαλεί in vitro μειωμένη συγγένεια των κυτταροπλασματικών υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών<sup>23</sup>. Παράλληλα, μέσω αντίδρασης με προϊόντα οξειδωτικού stress προκαλεί μείωση στην HDAC2.

5. Ρόλο πιθανώς παίζει και η αλληλαγή του προφίλ των κυττάρων στους αεραγωγούς, δηλαδή η μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων και η αύξηση των πολυμορφοπυρήνων, που ως γνωστό είναι κύτταρα ανθεκτικά στα κορτικοειδή<sup>8</sup>.

6. Η μείωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι δρουν συνεργικά στη μετατόπιση των υποδοχέων των κορτικοειδών στον πυρήνα του κυττάρου, μειώνοντας τη συνεργικότητα μεταξύ των δύο υποδοχέων σε κυτταρικό επίπεδο<sup>24</sup>.

7. Η παρουσία αυξημένης ποσότητας βήλνας στα τοιχώματα των αεραγωγών, που εμποδίζει την πρόσβαση των εισπνεόμενων κορτικοειδών στα κύτταρα στόχους.

### Θεοφυλλίνη

Το κάπνισμα προκαλεί αυξημένη κάθαρση της θεοφυλλίνης μέσω επαγωγής ενζύμων και επομένως μείωση των επιπέδων της. Η αύξηση αυτή κυμαίνεται από 60-100% στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η θεοφυλλίνη σε χαμηλά επίπεδα επαναφέρει τη δραστηριότητα της HDAC2 και η δράση αυτή δεν εξαρτάται από την αναστολή της φωσφοδιεστεράσης ή του ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης. Χαμηλές

δόσεις θεοφυλλίνης αυξάνουν σημαντικά τη δραστηριότητα της HDAC στις βρογχικές βιοψίες ασθενών με άσθμα και η αύξηση αυτή συσχετίζεται με μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς<sup>25</sup>. Φαίνεται ότι η θεοφυλλίνη ενεργοποιεί κυρίως την HDAC2 που παίζει κεντρικό ρόλο στον μηχανισμό αντοχής στα κορτικοειδή, τόσο σε ασθματικούς καπνιστές όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η δράση αυτή δε γίνεται μέσω αναστολής της φωσφοδιεστεράσης ή ανταγωνισμού των υποδοχέων της αδενοσίνης, γεγονός πολύ σημαντικό καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεοφυλλίνης συσχετίζονται ακριβώς με τους μηχανισμούς αυτούς<sup>25</sup>.

### Διακοπή καπνίσματος

Είναι γνωστό ότι η διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ΧΑΠ επιβραδύνει την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά δε βελτιώνει τη φλεγμονώδη διαδικασία. Σε υγιείς καπνιστές υπάρχει δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του καπνίσματος και της φλεγμονής των αεραγωγών. Η διακοπή του καπνίσματος σε βαρείς καπνιστές οδηγεί δυο μήνες μετά σε μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα.

Όσον αφορά το άσθμα, δεν υπάρχει ομοφωνία στις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες. Σε ασθματικούς που έχουν διακόψει το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα έτος, η ανταπόκριση στα συστηματικά κορτικοειδή είναι ενδιάμεση μεταξύ αυτής που παρατηρείται σε καπνιστές και μη καπνιστές<sup>26</sup>. Επομένως μπορούμε να υποθέσουμε ότι η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να αποκαθιστά μερικώς την ανταπόκριση στα στεροειδή. Σε μελέτες που αξιολόγησαν μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας, επίπεδα ουδετεροφίλων στα πτύελα, κλινική ανταπόκριση σε ασθματικούς καπνιστές 1, 3 και 6 εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη FEV<sub>1</sub> από την πρώτη εβδομάδα της διακοπής του καπνίσματος με συνεχή βελτίωση μέχρι την έκτη εβδομάδα και πτώση του αριθμού των ουδετεροφίλων στα πτύελα, χωρίς όμως αλληλαγή στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Η βελτίωση της FEV<sub>1</sub> δε συσχετιζόταν με τη μεταβολή στον αριθμό των ουδετεροφίλων<sup>26</sup>. Όσον αφορά τον κλινικό έλεγχο του άσθματος, το Asthma Control Score βελτιώθηκε, αλλά δεν υπήρξε αντίστοιχη βελτίωση στην καθημερινή καταγραφή των συμπτωμάτων από τους ασθενείς. Η παράλληλη αξιολόγηση σε ανταπόκριση στα στεροειδή δεν κατέδειξε σημαντικές αλληλαγές στην ⇒

⇒ αναπνευστική λειτουργία, πιθανώς λόγω της μέγιστης βελτίωσης που επιτεύχθηκε μετά τη διακοπή του καπνίσματος<sup>26</sup>.

Η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να οφείλεται είτε σε άρση των βρογχοσυσπαστικών επιδράσεων του καπνού του τσιγάρου είτε στην απώλεια της φλεγμονώδους επίδρασης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση της αντίστασης στα κορτικοειδή. Πιθανότερη εξήγηση είναι η άρση της βρογχοσυσπασσης, καθώς η βελτίωση παρατηρείται άμεσα (την πρώτη εβδομάδα) και δε συσχετίζεται ούτε με τα επίπεδα των ουδετεροφίλων ούτε με την ανταπόκριση στα στεροειδή. Δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Σε άλλες μελέτες, οι πρώην καπνιστές παρουσιάζουν λιγότερο βήχα, συρρίπτωση αναπνοή, νυχτερινά συμπτώματα και παραγωγή πτυέλων σε σχέση με καπνιστές, αλλά ίδιο ποσοστό δύσπνοιας. Φαίνεται ότι η διακοπή του καπνίσματος επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο κάθε συνιστώσα του άσθματος, με αποτέλεσμα να μην είναι όλες οι επιδράσεις πλήρως αναστρέψιμες. Εντούτοις, η βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία είναι σημαντική, γεγονός που επιβεβαιώνει τη σημασία της διακοπής του καπνίσματος στους ασθματικούς. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο ρυθμός έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας μετά τη διακοπή του καπνίσματος είναι ανάλογος με αυτόν των μη καπνιστών ασθματικών.

### Συμπεράσματα

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι ασθματικοί καπνιστές αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ των μη καπνιστών ασθματικών και των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τα χαρακτηριστικά αυτά αφορούν τόσο στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής όσο

και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Για παράδειγμα, παρουσιάζουν μείωση των νωσινοφίλων των πτυέλων και αύξηση των ουδετεροφίλων (χαρακτηριστικό της ΧΑΠ), αύξηση της IL-8 επίσης χαρακτηριστικό της ΧΑΠ, ενώ αντίθετα η IL-18, που είναι αυξημένη στο άσθμα, στους ασθενείς αυτούς είναι μειωμένη. Τέλος, η ανταπόκριση στη θεραπεία χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση στους β<sub>2</sub> διεγέρτες και κυρίως στα κορτικοστεροειδή, γεγονός που καθιστά απαραίτητη αφενός την εκπαίδευση των ασθενών αυτών για διακοπή του καπνίσματος και αφετέρου την εξοικείωση των θεραπειών στους ιδιαίτερους χαρακτήρες της απαντώμενης φλεγμονής και στην αντιμετώπιση αυτής. Πιστεύουμε δε ότι είναι επιτακτική ανάγκη στις οδηγίες αντιμετώπισης του άσθματος κατά στάδια βαρύτητας να εισαχθεί ως συμπληρωματική θεραπεία η διακοπή του καπνίσματος.

### Βιβλιογραφία

1. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123:1472-1479.
2. Plaschke P, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:920-924.
3. Ulric CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:349-353.
4. Marquette C, Saulnier F, Leroy O, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:76-81.
5. Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and Asthma: Clinical and Radiologic Features, Lung Function, and Airway Inflammation. *Chest* 2006; 129:661-668.
6. Apostol G, Jacobs D, Tsai A, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:166-172.
7. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and Airway Inflammation in Patients with Mild Asthma. *Chest* 2001; 120:1917-1922.
8. Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshouser KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J Immunol* 1997; 159:6169-6175.
9. Sunyer J, Springer G, Jamieson B, et al. Effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non smokers. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1500-1505.
10. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod K, et al. Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:904-910.
11. Van Hal P, Overbeek S, Hoogsteden H, et al. Eicosanoids and lipocortin-1 in BAL fluid in asthma: effects of smoking and

- inhaled corticosteroids. *J Appl Physiol* 1996; 81:548-555.
12. Verleden G, Dupont L, Verpeut A, Demedts M. The effect of cigarette smoke on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics. *Chest* 1999; 116:59-64.
13. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Prostaglandin E2 in the expired breath condensate of patients with asthma. *Eur Respir Journal* 2003; 22:743-747.
14. Kostikas K, Gaga M, Papatheodorou G, Karamanis T, Orphanidou D, Loukides S. Leukotriene B4 in Exhaled Breath Condensate and Sputum Supernatant in Patients With COPD and Asthma. *Chest* 2005; 127:1553-1559.
15. Jarvis D, Chinn S, Lucynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:934-940.
16. Carroll N, Perry S, Karkhanis A, et al. The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:244-248.
17. Laustiola K, Lassilia R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation* 1988; 78:1234-1240.
18. Laustiola K, Kotamaki M, Lassilia R, Kallioniemi O, Manninen V. Cigarette smoking alters sympathoadrenal regulation by decreasing the density of beta<sub>2</sub>-adrenoreceptor: a study of monitoring smoking cessation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:923-938.
19. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Resp Journal* 2005; 25:552-563.
20. Leung D, Hamid Q, Vottero A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997; 186:1567-1574.
21. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001; 193:585-594.
22. Schaaf M, Cidlowski J. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83:37-48.
23. Galigniana MD, Piwien-Pilipuk G, Assrey J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1999; 55:317-323.
24. Barnes PJ. Corticosteroid Resistance in Airway Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:264-268.
25. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Resp Journal* 2002; 25:552-563.
26. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of Smoking Cessation on Lung Function and Airway Inflammation in Smokers with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:127-133.