

# מגמות לעתיד בטיפול בגנחת (Asthma)

תקציר:

כחמישה עד עשרה אחוזים (5%–10%) מכלל חולי הגנחת בעולם – שהם עשרות מיליונים – אינם מגיבים לטיפול התרופתי המרבי, כולל סטרואידים מערכתיים, ועלות הטיפול במחלתם מהווה כ-80% מסך עלותה הכוללת של מחלה נפוצה זו. חולי גנחת אחרים המגיבים לרוב לטיפול התרופתי, אינם מתמידים בו מסיבות שונות או סובלים מהשפעות לוואי תרופתיות. הטיפול העתידי בגנחת יכוון בעיקר לתת קבוצות אלו, אך גם יתר חולי הגנחת יוכלו להפיק תועלת מהישג שזהה. המגמות המסתמנות בטיפול העתידי בגנחת כוללות את הגישה האימונומודולטורית; הגישה המכוונת להשפעה על קולטנים ומתווכי דלקת; הגישה הפרמקוגנטית; אימונותרפיה סגולית (ספציפית) בנזלת אלרגית; וטכנולוגיות עתידיות בטיפול בגנחת – כגון פיתוח "משאפים חכמים", העברה מתוחכמת של תרופות באירוסולים או תרמופלסטיקה של הסימפונות, שאושרה כטיפול רק לאחרונה. מגמות עתידיות אלו יבשילו לכדי טיפול קליני מעשי, על פי התחזיות, במהלך 5–15 השנים הבאות.

שבתאי ורסנו

היחידה לחינוך וטיפול בגנחת (אסתמה), מרכז רפואי ספיר, בית חולים מאיר, כפר סבא  
מחלקת ריאום, בית חולים מאיר, כפר סבא  
הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

גנחת; טיפול עתידי; אימונומודולציה; פרמקוגנטיקה; מתווכי דלקת; תרמופלסטיקה של הסימפונות.  
Asthma; Future therapy; Immunomodulation; Pharmacogenetics; Inflammatory mediators; Bronchial thermoplasty

מילות מפתח:  
KEY WORDS

- ב. טיפול המכוון לקולטנים ולמתווכי דלקת, הממלאים תפקיד חשוב בפתוגנזה של גנחת ובעיצובן הפתולוגי (Remodeling) של דרכי הנשימה (Biopharmaceutical therapeutics).
- ג. טיפולים פרמקוגנטיים המכוונים על פי הגנוטיפיקה של החולה המסוים (Genotyping and Pharmacogenetics).
- ד. טכנולוגיות עתידיות בטיפול בגנחת:
  - ד.1. מתודולוגיה שונה של אירוסולים לשיפור הכוונת התרופות והשפעתן המקומית.
  - ד.2. תרמופלסטיקה של הסימפונות.

## הקדמה

גנחת היא מחלה שכיחה וכלל עולמית. כ-300 מיליון איש בעולם, ילדים ומבוגרים, חולים בגנחת, ועל פי תחזית ארגון הבריאות העולמי, עד שנת 2025 יתווספו עוד 100 מיליון חולי גנחת. מחלה שכיחה זו, כאשר היא אינה מאוזנת, פוגעת באיכות החיים, מסכנת חיים, ומכבידה על מערכות הבריאות והכלכלה בכל העולם. קיימים פערים גדולים בין יעדי הטיפול המיטבי בגנחת כפי שנקבעו על ידי ארגון הבריאות העולמי, לבין מצב החולים בגנחת במציאות היומיומית. הסיבות לפערים הן רבות פנים ומורכבות, וכוללות גורמים התלויים בחולה עצמו, ברופא המטפל ובמסד הרפואי [1].

לאחרונה, עולה קטגוריה נוספת של סיבות לפער בין הרצוי למצוי בטיפול בחולה הגנחת, והיא חוסר התאמתו של הטיפול התרופתי למחלתו של החולה המסוים. הטיפול התרופתי המומלץ כיום ניתן על פי דרגות חומרה קלינית של המחלה למיליוני חולים, ללא הבדל בין חולה לחולה באותה קבוצת חומרה, וזאת למרות שמנגנוני המחלה עלולים להיות שונים באופיים ובמשקלם היחסי בחולים שונים שבאותה קבוצה. מצב זה נובע מכך שלרפואה הקלינית אין עדיין כלים זמינים להבדיל בין חולים שונים שחומרתם הקלינית זהה. בסקירה זו נדונים היבטים של הטיפולים העתידיים שיאפשרו טיפול יעיל יותר לאותה תת קבוצה של חולי גנחת העמידים לכל הטיפולים הקיימים היום, כולל לסטרואידים מערכתיים. תת קבוצה זו אמנם קטנה מבחינה שיעורה (5%–10%), אך במספרים מוחלטים אלו כמה עשרות מיליוני בני אדם הצורכים כ-80% מעלות כלל הטיפולים בגנחת [2].

בנוסף, הטיפול העתידי יתקוף את המחלה מזוויות פתוגנטיות שונות, כולל מניעה של הופעת המחלה בקבוצות סיכון, וילווה בפחות השפעות לוואי. כך, יאפשר טיפול כזה בטיחות והיענות טיפולית גבוהות יותר לכלל חולי הגנחת. את הטיפולים העתידיים בגנחת כפי שהם מתפתחים היום ניתן לסווג למספר קבוצות עיקריות, שאותן אביא בסקירה זו:

א. טיפול אימונומודולטורי לשינוי מסלולי הפעילות של לימפוציטים מסוג T ושל קולטנים מסוג TLR, באופן שימנע התפתחות גנחת בקבוצות סיכון או ידכא פעילות של גנחת קיימת.

## הטיפולים העתידיים בגנחת

א. טיפולים אימונומודולטוריים המשנים את מסלולי הפעילות של לימפוציטים מסוג T וקולטנים מסוג Toll-like receptors (TLRs), במטרה למנוע גנחת או לדכאה:

בתחום מחקר זה מנסים החוקרים למצוא דרך למניעת מחלת הגנחת ומחלות אלרגיה אחרות, או להסיט במצב קיים את מסלולי החיסון מהכיוון האלרגי לכיוון הלא אלרגי. התחום התפתח מתוך "היפותזת ההיגיינה", שהוצעה לראשונה על ידי ד"ר D. Strachan בשנת 1989. השערה זו הועלתה [3] לאחר תצפית אפידמיולוגית, על כך ששכיחות דלקת אלרגית של העיניים והאף בילדים נמצאת ביחס הפוך למספר הילדים במשפחה. לכן, ד"ר Strachan העלה את ההשערה כי זיהומים בגיל צעיר, כתוצאה מחשיפה לאחים שחלו במחלות זיהומיות, או אף היחשפות של האם ההרה לפני הלידה לזיהומים של ילדיה, מונעים את התפתחות המחלות האלרגיות.

יש התולים בהיפוכה של השערה זו את העלייה הדרמטית בהיארעות ובהחמרת מחלת הגנחת בעולם המתועש. מניחים כי עלייה זו נובעת משיפור תנאי הגהות (Hygiene) ומהפחתת שיעור המחלות הזיהומיות כתוצאה מטיפול נרחב באנטיביוטיקה. השערת הגהות במהלך 22 השנים שחלפו מאז שהועלתה, מהווה בסיס למחקרים ענפים הבודקים את הקשר האפידמיולוגי בין תחלואה במחלות זיהומיות מסוגים שונים או חשיפה לתוצרי מיקרואורגניזמים ללא זיהום קליני, לבין הסיכון להתפתחותן של מחלות אלרגיות. כיום ניתן לומר בביטחון

היא העיצוב מחדש של דרכי הנשימה (Airway remodeling, AR). זהו תהליך פתולוגי המעצב מחדש את המבנה של דופן הסימפון, גורם להתעבותו, להיצרות הסימפון ולהגברת תגובתיותו היתר שלו.

הדעה הרווחת היום היא כי התהליך הדלקתי בגנחת הוא הגורם ל-AR. תהליך העיצוב מחדש מערב את כל מרכיבי דופן הסימפון, כולל ליפת תת-אפיתלית, ניאוסקולריזציה, היפרטרופיה שריר חלק ובלוטות ריר. מחקרים העלו תוצאות שונות באשר להשפעת קורטיקוסטרואידים, גם מערכתיים, על העיצוב מחדש, אך בכל מקרה מוסכם שלא מושגת נסיגה מלאה של התהליך הזה, והוא כנראה האחראי להתמשכות התסמינים בחולי גנחת המקבלים טיפול תרופתי מרבי.

מחקרים חדשים מצביעים על כך שציטוקינים כגון IL-1, IL-5, IL-13, IL-6 הם מעודדי ליפת המתבטאים ביתר בחולי גנחת. גם

רב למדי, כי זיהומים במיקרואורגניזמים שונים, או אפילו חשיפה רק לתוצריהם, בשילוב של תגובת המערכת החיסונית הטבעית (Innate immunity) והסתגלנית (Adaptive immunity), יכולים להגן מפני התפתחות גנחת ומחלות אלרגיות אחרות באנשים עם רגישות גנטית למחלות אלו, בעיקר אם החשיפות מתרחשות בשנה הראשונה לחיים. במקביל לתוצאות המחקרים האפידמיולוגיים, התפתח מחקר במעבדות ובמודלים של גנחת בעלי חיים, שמנסה להשרות שינויים במערכת החיסון ולהסיטה מכיוון של תגובה אלרגית לתגובה לא-אלרגית. גם ניסיונות אלו מקורם בהשערת הגהות ובתצפיות המראות, כי חשיפה למיקרואורגניזמים מסיטה את התגובה של T לימפוציטים לכיוון תגובה של לימפוציטים מסוג Th1, הידועה כמדכאת התפתחות של מסלולי אלרגיה [4].

במחקרים הודגם, כי ניתן להגן על בעלי חיים מפני התפתחות גנחת אלרגית בשיטות שונות של גירוי מערכת החיסון. שיטה אחת מבוססת על השראת תגובות של לימפוציטים Th1 באמצעות חיסון כנגד חיידקים חיים או מתים, כנגד תוצריהם (כגון LPS אנדוטוקסין) או על ידי חיסון בדנ"א או בנוקלאוטידים ממקור חיידקי. תגובות מושרות כאלו מצד לימפוציטים Th1 גורמות לייצור של המתווכים IL-2, IL-18, IL-23 – שלכולם יכולת דיכוי של מסלולי לימפוציטים Th2 מעודדי אלרגיה ולכן יכולת למנוע או לדכא התפתחות גנחת.

שיטה אחרת המיועדת למנוע וגם לרפא גנחת היא השראת לימפוציטים T רגולטוריים (Tr) [5]. לימפוציטים מסוג Tr מסוגלים אף הם לדכא תגובות אלרגיות התלויות בתאי Th2, אך בניגוד לפעולתם של תאי Th1 הם עושים זאת על ידי מגע בין-תאי או על ידי הפרשת ציטוקינים נוגדי דלקת IL-10 ו-TGF-β. הידע הנוגע להשראת תאי Th1 מתרחב והולך, תוך נקיטת שיטות גירוי שונות כולל באלרגנים רקומביננטיים, בתוצרי חיידקים או אף באמצעות Pneumococcal conjugate vaccine [5].

שיטה נוספת היא מניפולציה של האותות המושרים על ידי Toll-like receptors (TLRs) הנמצאים על Antigen presenting cells, במטרה להסיט את מסלולי מערכת החיסון בגנחת לכיוון הרצוי. קולטנים אלו משתייכים למערכת החיסון הטבעי (Innate immunity) ותפקידם הוא להשרות תגובה חיסונית כנגד מיקרואורגניזמים. בהיקשרם לליגנדים שונים, אלרגנים או לא-אלרגנים, ובהצגתם ללימפוציטים מסוג T קובעים קולטני TLRs את מסלול ההתפתחות של תאי T הסגוליים לליגנד המסוים שהוצג להם האם הוא יהיה מסלול מהסוג המדכא תגובת אלרגיה (Th1), מהסוג המעודד אלרגיה (Th2), או מהסוג הרגולטורי (Tr).

מניפולציה יאטרוגנית של TLRs לכיוון המסלול הרצוי לנו ניתנת לביצוע כיום במודלים של גנחת או מחלות אלרגיה אחרות בעלי חיים על ידי שימוש בליגנדים שונים ל-TLRs, כגון תוצרי חיידקים (אנדוטוקסינים), דנ"א ואוליגורנוקלאוטידים של חיידקים, מיקובקטריה או חיידקים פררביוטיים [6-8]. שימוש באוליגורנוקלאוטידים של דנ"א חיידקי, לדוגמה, מונע התפתחות גנחת, מסיג לאחור גנחת כרונית, מסיג גם Remodeling במודלים של גנחת בעכברים [9] ומדכא תגובות אלרגיות גם בבני אדם. ניסויים כאלו בבני אדם הלוקים בגנחת או בנזלת אלרגית נמצאים כעת בשלבי מחקר שונים [7].

**ב. טיפול ביולוגי המכוון לקולטנים (רצפטורים) ולמתווכי דלקת חיוניים בפתוגנזה של גנחת ובעיצוב מחדש (Remodeling) של דרכי הנשימה (Biopharmaceutical therapeutics)**

ההבנה ההולכת ומעמיקה בפתוגנזה של גנחת, על כל תהליכי הדלקת המורכבים שבה, פותחת אופקים חדשים לטיפול ביו-מולקולארי במחלה, לפחות בתת הקבוצות העמידות לטיפול הקונבנציונלי הקיים היום. אחת מתוצאות התהליך הפתוגנטי בגנחת

**■ 5%-10% מכלל החולים בגנחת אינם מגיבים לטיפולים הקיימים, כולל לסטרואידים מערכתיים. תת קבוצות אחרות אומנם מגיבות לטיפולים, אך היענותן נמוכה מסיבות שונות, בין היתר עקב השפעות לוואי.**

**■ עלות הטיפול בתת הקבוצה של חולי גנחת שאינם מגיבים לטיפול התרופתי הקיים מאמירה לכדי 80% מסך עלות הטיפול בכלל חולים אלה. הטיפול בגנחת בעתיד יכונן לתת קבוצה זו, אך גם יתר הלוקים בגנחת יפיקו ממנו תועלת בהמשך.**

**■ הטיפול בעתיד בגנחת יכול ליימנע את התפתחותה של שיווי המשקל בין תאי Th1/Th2 בעת החשיפה לאלרגן פוטנציאלי, בלימת קולטנים (רצפטורים) ומתווכי דלקת, התאמת טיפול תרופתי על פי הפרמקוגנטיקה האינדיבידואלית, פיתוח אירוסולים ו"משאפים חכמים" וטיפול תרמופלסטי בסימפונות.**

גורמי (פקטוררי) הגדילה TGF-beta והמתווכ CTGF (connective tissue growth factor) המושרה על ידו בגירוי סיבי שריר חלק, הם גורמים פיברוגניים חזקים מאוד *In-vitro* וגם בסימפון של חולה גנחת [10]. גורמי גדילה אלו אינם מושפעים מטיפול בקורטיקוסטרואידים לא *In-vitro*, והם אינם מושפעים גם בחולי גנחת במצב בינוני-קשה המקבלים טיפול פומי.

נמצא, כי טיפול בנוגדן ל-IL-5 בחולי גנחת במצב קל הפחית בצורה ניכרת אחיזתו של דרכי הנשימה, ליפת תת-אפיתלית ורמות TGF-beta; הפחית החמרות קשות [11]; והפחית צריכת סטרואידים מערכתיים [12]. נוגדנים חד שבטיים ל-IL-5, IL-13 ונוגד קולטנים של IL-13, IL-14, נמצאים כבר בשלב של מחקר קליני כטיפול בחולי גנחת [10,13]. גם נוגדנים חד-שבטיים כנגד CTGF נמצאים כעת בשלבי מחקר קליני כטיפול בליפת ריאות אידיופטית (IPF) ובעתיד אף בחולי גנחת.

המודל של Th1/Th2 בגנחת אלרגית מסתעף והולך עם גילוי תת קבוצות חדשות של לימפוציטים מסוג T והציטוקינים שלהם. אלה האחרונים עשויים להיות בעלי חשיבות בפתוגנזה

של תת קבוצות של חולי גנחת ויהוו מטרה לפיתוח תרופתי בעתיד [14]. תהליך העיצוב מחדש (Remodeling) של דופן הסימפון בחולי גנחת כולל גם אנגיוגנזה וניאוסקולריזציה של תת הרירית (Sub mucosa), והתוצאה המשנית היא העצמה של ליפת תת אפיתלית. לכן, ייתכן שתופות הבולמות אנגיוגנזה, הקיימות בשוק בהריונות אחרות, תופנינה בעתיד למניעת עיצוב מחדש בחולי גנחת שאינם מגיבים לטיפול קונבנציונאלי מרבי [10].

**ג. טיפולים פרמקוגנטיים המבוססים על פרופיל גנטי של המטופל (Genotyping and Pharmacogenetics)**

פרמקוגנטיקה היא חקר השונות של התגובה לטיפול תרופתי כפונקציה של תורשתיות גנטית. מטרתה למצוא "טיפול אישי"

בשיעור גבוה הרבה יותר ממשאפים אחרים לסימפונות בתוך הריאות (כ-50% ללא תוספת ספייר וכ-75% עם תוספת ספייר [20]).

טכנולוגית משאפים נוספת וחדשה הניתנת כבר היום כטיפול בגנחת למתן תרופות כגון בודזונייד, פנוטרול, איפרטרופיום וטיטרופיום, היא תרסיס בשיטת ה-*Soft Mist Inhaler – Respimat* (SMI) [21]. זהו משאף תרסיס נוזלי על בסיס מים בלחץ, ללא צורך בגז פרופלנט, שהפיה שלו עוצבה בצורה ייחודית המשחררת שני סילוני תמיסה בו זמנית. שני הסילונים פוגעים אחד בשני בזווית מתוכננת מראש, תוך כדי יצירת ענן של חלקיקים עדינים מאוד. ריכוז החלקיקים העדינים מגיע לכדי 65%–80% מכלל החלקיקים ועולה בהרבה על ריכוזם בתרסיס הרגיל או במשאפי האבקה. יתרון זה, יחד עם העובדה שענן החלקיקים נוצר לפרק זמן ארוך יחסית, מאפשרים לכמות תרופה גדולה בהרבה לשקוע בתוך הריאה, ובסימפונות מרכזיים והיקפיים בהשוואה לתרסיס רגיל או משאפי אבקה. בנוסף, מתאפשרת קואורדינציה טובה יותר בטכניקת השאיפה לעומת תרסיס רגיל. יתרונות אלו מאפשרים להגיע לתוצאות קליניות בכמות קטנה כדי 50% מהכמות של אותן תרופות הניתנות במשאף תרסיס רגיל [21].

טכנולוגיה אחרת קשורה בהתפתחויות בתחום הננו-טכנולוגיה, ואפליקציה שלהן לתרופות הניתנות כתרסיס בשאיפה (*nanoenabled-aerosols*) מאפשרת ציפוי של גלוקוקורטיקואידים הנשאפים כאבקה על ידי שכבה דקה ביותר (ננומטרית) של פולימרים ביולוגיים באמצעות טכנולוגית לייזר. שכבת ציפוי ננומטרית כזו מתמוססת באופן איטי, מאפשרת שחרור מושהה של התרופה בתוך הריאה ומקטינה את הגעתה לרקמות אחרות. לפי שעה, הטכנולוגיה נוסתה בבעלי חיים בלבד [22].

כיוון נוסף הוא פיתוח תכשירים אגוניסטים לקולטן הגלוקוקורטיקוסטרואידים, עם השפעה נוגדת דלקת, ללא השפעות הלוואי המטבוליות (*selective GR agonists*) [23], אשר בעתיד יפותחו כנראה גם לשיאוף. כל הטכנולוגיות האלו של משאפים חכמים ותרופות בשיאוף נמצאות בפיתוח ומחקר קליני, ועתידות לשנות את יעילות הגעתן של תרופות אל תוך הריאה. כתוצאה מכך תגדל השפעתן הקלינית של התרופות, יפחת מינון התרופה הנדרש להשגת אפקט רפואי, ויפחתו השפעות הלוואי התלויות במינון ובפיזור מערכת.

#### 2.2. תרמופלסטיקה של הסימפונות (*Bronchial thermoplasty*)

זוהי טכנולוגיה חדשה שמטרתה להפחית את מסת השריר החלק בדופן הסימפונות על ידי חימום, וכתוצאה להפחית את תגובת היתר הברונכונקונסטריקטורית בגנחת [24]. דרך תעלת ברונכוסקופ סטנדרטי מיוחד צנתר (קתטר) המשדר גלי רדיו; אלה מעבירים אנרגיה תרמית אלקטרומגנטית לדופן הסימפון ומחממים אותו עד ל-65°C. דרגת חום זו מספיקה בכדי להקטין את מסת השריר החלק, אך אינה גבוהה דיה בכדי לגרום הרס או הצטלקות של הדפנות.

הצורך בטכנולוגיה כזו עשוי להיות חיוני בעיקר באותה תת-קבוצה של חולי גנחת במצב קשה התלויים בסטרואידים מערכתיים, ללא תגובה מספקת או עם השפעות לוואי קשות בגין טיפול כזה. נמצא, כי טיפול תרמופלסטי מפחית את תגובתיות היתר של הסימפונות לתגר מטאכולין. הטיפול ניתן בהרדמה מלאה או בהרדמה חלקית (סדציה) ומחייב שלושה טיפולים במרווחים של שלושה שבועות לפחות. בכל טיפול מטופלים מספר סימפונות, בכל פעם אחרים, שקוטרם מעל 3 מ"מ, בתצפית ישירה דרך הברונכוסקופ.

עד כה נערכו מספר מחקרים מבוקרים בבני אדם [25,24]. התוצאות העלו, כי בחולי גנחת קשה ( $Mean FEV_1 = 63\%$ ) המקבלים טיפול מרבי במרחיבי סימפונות וסטרואידים (מחציתם גם על טיפול פומי בפרדניזולון), מושגות באמצעות טכנולוגיה זו כעבור 22 שבועות: (1) ירידה משמעותית בשיעור השימוש במרחיבי סימפונות מהירי פעולה;

שיהיה מבוסס על הפרופיל הגנטי של המטופל, ולכן יהיה יעיל יותר מהתרופות המסורתיות ולא יוביל להשפעות לוואי. גנחת היא מחלה גנטית עם חדירות משתנה, וגם המדדים FEV1 ו-PC<sub>20</sub> עוברים בתורשה [16,15].

בנוסף, בזמן שהחולה המסוים מגיב בצורה מאוד דומה פעמים חוזרות לתרופה מסוימת, הרי שחולי גנחת שונים – למרות סיווגם לאותה קבוצת חומרה קלינית – מגיבים בשונות גדולה לאותה תרופה. תגובה זו נמדדת על פי ערך FEV1 או על פי התגובה למטאכולין. כל אלו מובילים לאפשרות, כי בהיות גנחת מחלה גנטית, גם שונות התגובה לאותה תרופה בין חולי גנחת שונים מושפעת מהשונות הגנטית שביניהם [17–19].

בשנים האחרונות, כוללים המחקרים הפרמקוגנטיים בגנחת את כל שלוש הקטגוריות העיקריות של התרופות: ביתא-אגוניסטים, גלוקוקורטיקוסטרואידים ומוסתי ליקוטריאנים. לגבי כל אחת מקבוצות התרופות נמצאו גנוטיפים שונים הנגרמים מפולימורפיזם של גנים האחראיים לפעילות אותה תרופה, וביכולתם להסביר תגובה שונה מצד חולי גנחת שונים לאותו טיפול תרופתי. יחד עם זאת, עד היום, כל קשר שנמצא בין פולימורפיזם מסוים של גן יחיד הקשור לגנחת לבין תגובה מסוימת לאותה תרופה, מסביר רק אחוזים בודדים מהשונות הכללית בתגובה לטיפול התרופתי.

התחום של פרמקוגנטיקה בגנחת עדיין נמצא בחיתוליו, אך התחזיות מבטיחות. הידע הנצבר בגנום האדם ושכיחות המחלה על עלויות העצמות, יעודדו את החוקרים וחרבות התרופות להעמיק את המחקר הפארמקוגנטי. בסופו של תהליך, יימצא תבחין פרוגנוסטי שיהיה מבוסס על הפרופיל הגנטי של כל חולה פרטני, ויאפשר הן להאדיר את ההשפעה התרופתית והן להימנע מתופעות בלתי רצויות. במקביל, אותה הבנה של גנום האדם תאפשר לתכנן תרופות חדשות על פי השונות הגנטית (פרמקוגנטיקה). מומחים חוזים כי בעוד עשור-שניים, רופא המטפל בחולה גנחת שאינו מגיב באופן מיטבי לטיפול או מפתח השפעות לוואי (כגון אוסטיאופורוזיס, ירוד [קטרקט] וכדומה), ישלח דגימת דם למעבדה ויבקש פרופיל גנטי להתאמת תרופה לאותו חולה גנחת באופן פרטני. עוד חוזים המומחים, כי המלצה לביצוע פרופיל פרמקוגנטי יוכלל בהנחיות הקליניות לפחות עבור חולים עם גנחת קשה.

#### ד. טכנולוגיות עתידיות בטיפול בגנחת

1.1. שיפור במתודולוגיה של הכוונת תרופות באמצעות אירוסולים: (*Targeted aerosol drug delivery*)

התפתחויות טכנולוגיות של השנים האחרונות מאפשרות כבר כעת לעצב משאפי תרסיס חכמים (*Smart inhalers*). אלה מאפשרים חדירה ושקיעה ברירנית (סלקטיבית) יותר של תרופות בתוך הריאות למטרות שונות, כולל לטיפול בגנחת. הצורך שנכפה על חברות התרופות לעבור ממשאפי תרסיס (pMDI) המכילים גז פרופלנט CFC, המזיק לשכבת האוזון, למשאפים עם הפרופלנט HFA (*HydroFluoroAlkane*), הביא ל"חידוש נעוריו" של משאף התרסיס הישן.

התכונות השונות של HFA לעומת CFC משפיעות על יכולת ההובלה והשקיעה של התרופה. משום כך נוצר הצורך לפתח משאפים בטכנולוגיה שונה. כבר כיום מאפשרים משאפי HFA הנמצאים בשוק, להוביל מרחיבי סימפונות וקורטיקוסטרואידים לסימפונות מרכזיים והיקפיים טוב מאשר משאפי CFC, בשל ריכוז גבוה יחסית של חלקיקים עדינים בתרסיס.

כיום מתבצע מחקר מתודולוגי ענף לפיתוח משאפי תרסיס, המבוססים על HFA כפרופלנט. לפי שעה, הם מסוגלים במודל מעבדה לכוון את תרסיס התרופה לאזורים שונים בריאה (צד ימין או שמאל, אונה תחתונה או עליונה וכד'), ומבחינה קלינית הם מסוגלים להגיע

אמצעי טיפול זה שנוי לפי שעה במחלוקת, מאחר שיש הטוענים כי אמצעי טיפולי זה אינו בשל עדיין ליישום קליני, וכי נחוצים מחקרי מעקב נוספים להוכחת יעילות ולהדגמת השפעות ארוכות טווח חיוביות או שליליות [27].

### לסיכום

התפתחויות מרתקות מתרחשות בתחום הטיפול העתידי בגנחת, והן כוללות אימונומודולציה של מסלולי חיסון במטרה למנוע או לדכא גנחת פעילה, טיפול ביולוגי המכוון כנגד מתווכי גנחת, טיפול "תפוז אישית" על פי פרופיל גנטי/פנוטיפ של החולה המסוים, וגם טכנולוגיות עתידיות של משאפים חכמים ושל העברת תרופות מתוחכמת. כל הפיתוחים האלו עתידים בתקופה של 5-15 שנים להביא למהפך בטיפול בקבוצת חולי גנחת קשה העמידים לטיפולים הקיימים היום. מפיתוחים אלו עשויים להפיק תועלת גם חולי גנחת שמצבם קל יותר. ●

#### מחבר מכותב: שבתאי ורסנו

מחלקת ריאות

בית חולים מאיר כפר סבא 44281

טלפון: 09-7471556

פקס: 09-7480861

דוא"ל: Varsanos@clalit.org.il

(2) ושיפור בערך של FEV1 לפני מתן מרחיב סימפונות ובמדד שאלון בקרת אסתמה, כל זאת בהשוואה לקבוצת בקרה.

לאחר 52 שבועות ההבדל ב־FEV1 לא נשמר, אך ביתר הפרמטרים הללו הוא כן נשמר [24]. במחקר גדול שפורסם לאחרונה וכלל גם קבוצת בקרה שקיבלה טיפול "תרמופלסטי" אינבו (פלצבו) [25], הודגמו במטופלים האמיתיים שיפור משמעותי באיכות החיים, הפחתה בהחמרות הקשות בהתקפי הגנחת, וירידה במספר הביקורים בחדר המיון, ובהפסד ימי עבודה ולימודים לעומת קבוצת האינבו, מבלי שנצפה שיפור בערכי FEV1 לפני או אחרי מרחיב סימפונות.

במקביל, גם בקבוצה שעברה טיפול תרמופלסטי אינבו חל שיפור בפרמטרים רבים לעומת המצב טרם טיפול האינבו. למען הגילוי הנאות, המחקר נתמך כספית על ידי החברה שפיתחה את המכשור התרמופלסטי. בטווח הקצר, בימים שלאחר פעולה הראשונה, כרוך הטיפול התרמופלסטי בהחמרת מצב הגנחת עד כדי אשפוז, ולעיתים הוא מלווה גם בתמט מקטעים המחייב ברונכוסקופיה לשחרור פקקי ריר חוסמים. במעקב קליני שנערך עד חמש שנים לאחר הטיפול התרמופלסטי בחולי גנחת בינונית עד קשה, הודגמו היעדר סיבוכים קליניים ויציבות בבדיקת תפקודי ריאות – ממצאים המבססים את בטיחות הטיפול לטווח ארוך [26].

המכשור הרפואי לטיפול התרמופלסטי (thermoplasty system) (Alair bronchial) אושר באפריל 2010 על ידי ה־FDA כטיפול בחולי גנחת בתנאים הבאים: שגילם מעל 18 שנה, והם אינם מאוזנים תחת טיפול בסטרואידים ומרחיבי סימפונות ארוכי טווח בשיאוף. אולם

### ביבליוגרפיה

- Varsano S, Reasons for the gap between asthma in reality and GINA guidelines. *Harefuah*, 2007; 146:280-284.
- Van Ganse E, Laforest L, Pietri G & al, Persistent asthma: disease control, resource utilization and direct costs. *Eur Respir J*, 2002; 20: 260-267.
- Strachen DP, Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J*, 1989; 299:1259-1260.
- Wohlleben G & Erb K J, Immune stimulatory strategies for the prevention and treatment of asthma. *Curr Pharmaceut Design*, 2006; 12: 3281-3292.
- Thorburn AN, O'Sullivan BJ, Thomas R & al, Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax*, 2010; 65:1053-1060.
- Fweleaszko W, Jaworska J & Hamelmann E, Toll-like receptors- novel targets in allergic airway disease (probiotics, friends and relatives). *Euro J Pharmacol*, 2006; 533: 308-318.
- Racila DM & Kline JN, Perspectives in asthma: Molecular use of microbial products in asthma prevention and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116: 1202-1205.
- Broide DH, DNA vaccines: An evolving approach to the treatment of allergic disorders. *Allergy Asthma Proc*, 2005; 26:195-198.
- Jain VV, Businga TR, Kitagaki K & al, Mucosal immunotherapy with CpG oligodeoxynucleotides reverse a murine model of chronic asthma induced by repeated antigen exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003; 285:L1137-1146.
- Das AM, Griswold DE, Torphy TJ & al, Biopharmaceutical therapies for asthma remodeling. *Curr Pharmaceut Design*, 2006; 12: 3233-3240.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B & al, Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Eng J Med*, 2009; 360:973-984.
- Wenzel SE, Eosinophils in asthma-closing the loop or opening the door? *N Eng J Med*, 2009; 360:1026-1028.
- Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW & al, The effects of IL-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J respire Crit Care Med*, 2011; 183:1007-1014.
- Wisniewski JA & Borish L, Novel cytokines and cytokine-producing T cells in allergic disorders. *Allergy Asthma Proc*, 2011; 32:83-94.
- Wilk JB, Djousse L, Arnett DK, Rich SS & al, Evidence for major genes influencing pulmonary function in the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol*, 2000; 19: 81-94.
- Palmer LJ, Burton PR, James AL et al. Familial aggregation and heritability of asthma-associated quantitative traits in a population-based sample of nuclear families. *Eur J Hum Genet*, 2000; 8: 853-860.
- Tantisira KG & Weiss ST, The pharmacogenetics of asthma therapy. *Current Drug Targets*, 2006; 7:1679-1708.
- Wechsler ME & Israel E, How Pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 12-18.
- Zimmermann N, King NE, Laporte J & al, Dissection of experimental asthma with DNA microarray

- analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1863-74.
20. *Kleinstreuer C, Shi H & Zhang Z*, Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug-aerosol targeting methodology. *J Aerosol Med*, 2007; 20: 294-309.
21. *Dalby R, Spallek M & Voshaar T*, A review of the Respimat soft mist inhaler. *Int J Pharmaceutics*, 2004; 283: 1-9.
22. *Patel AR & Vavia PR*, Nanotechnology and pharmaceutical inhalation aerosols. *Indian J Exp Biol*, 2007; 45: 166-174.
23. *De Bosscher K, Haegeman G & Elewaut D*, Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Curr Opin Pharmacol*, 2010; 10:497-504.
24. *Pavord DI, Cox G, Thomson NC & al*, Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176: 1185-1191.
25. *Castro M & Rubin AS, Laviolette M for the AIR2 Trial Study Group et al*: Effectiveness and safety of Bronchial Thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, Randomized, Double-blind, sham-controlled Clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181:116-124.
26. *Thomson NC, Rubin AS, Niven RM for the AIR Trial Study Group et al*: Long-term (5 yr) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention research (AIR) trial. *BMC Pulmonary medicine* 2011, 11:8 <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/11/8>.
27. *Michaud G & Ernst A*, Counterpoint: Efficacy of bronchial thermoplasty for patients with severe asthma. Is there sufficient evidence? Not yet. *Chest*, 2011; 140:576-577.