

# Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc

## Časť 1: Od maximalizácie k optimalizácii pri liečbe inhalačnými bronchodilatanciami

**Monika Laššánová<sup>1</sup>, Štefan Laššán<sup>2</sup>, Jana Tisoňová<sup>3</sup>, Peter Krištúfek<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

<sup>2</sup>Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

<sup>3</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

<sup>4</sup>Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne pľúcne ochorenie so vzrastajúcou chorobnosťou a úmrtnosťou nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Napriek publikáciám indikujúcim celosvetovo vzostup úmrtnosti na CHOCHP sa v ostatných rokoch objavili práce, v ktorých je dokumentovaný priaznivý trend klesajúcej mortality v dôsledku CHOCHP v rôznych krajinách sveta. Jedným z hlavných dôvodov znižovania mortality pri CHOCHP je efektívna farmakoterapia, ktorá má predovšetkým efekt, ak je zahájená v skorých štádiách ochorenia. Základ súčasného farmakologického prístupu v manažmente CHOCHP predstavujú inhalačné bronchodilatanciá, a to dlhodobopôsobiaci antagonisty muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobopôsobiaci agonisty  $\beta_2$ -adrenergických receptorov. Obe skupiny bronchodilatátorov opakovane preukázali zlepšenie pľúcnych funkcií, patientskych ukazovateľov, ako aj zníženie výskytu akútnych exacerbácií. Hoci maximalizácia bronchodilatácie zostáva hlavným cieľom, v súčasnosti inovatívne prístupy sú založené na optimalizácii farmakoterapie s priaznivým pomerom účinnosť – bezpečnosť. Súčasné trendy reprezentuje duálna liečba LAMA a LABA vo fixnej kombinácii, dávkovací režim zodpovedajúci individuálnym potrebám pacienta a použitie duálnej liečby v nižších dávkach. Ďalším prístupom ako dosiahnuť zlepšenie pľúcnych funkcií môže byť vývoj bifunkčných molekúl MABA (lieky súčasne sa viažu na muskarínové aj  $\beta_2$ -adrenergické receptory), ktoré sú určené na užívanie jedenkrát denne.

**Kľúčové slová:** chronická obštrukčná choroba pľúc, CHOCHP, dlhodobopôsobiaci inhalačné anticholinergiká, LAMA, dlhodobopôsobiaci  $\beta_2$ -sympatomimetiká, LABA, bifunkčné molekuly MABA, optimalizácia bronchodilatácie.

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, complex and heterogeneous respiratory disorder with increasing morbidity and mortality worldwide and in European population, too. However, despite concordant publications indicating an increase in the number of deaths due to COPD worldwide, in the past few years several publications have reported decreases and downward projections of COPD mortality rates in various countries.

One of the main reasons of mortality reduction for COPD is an effective pharmacological treatment, especially when administered in the early stages of the disease. The cornerstone of the current pharmacological approach in the COPD management are inhaled bronchodilators, long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) and long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists (LABA). Both drug classes repeatedly demonstrated improvement in measures of lung functions, patient-related outcomes and reduc-

Korespondenční adresa autora: MUDr. Monika Laššánová, PhD., monika.lassanova@fmed.uniba.sk  
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 16–21  
Článok prijat redakci: 7. 3. 2016  
Článok prijat k publikaci: 4. 4. 2016

tion of the rate of acute exacerbations. Although the maximalization of the bronchodilation remains the key goal, nowadays an innovative approach based on the optimalization with well-balanced efficacy-safety ratio is gaining ground. Dual combination of LAMA with LABA, using lower doses inhaled bronchodilators within a fixed combination or dosing regimens according to the individual patient's demand represent promising trends. Another approach in order to achieve improvement in lung functions could be in the development of bifunctional molecules – dual acting MABAs (drug which is simultaneous binding to muscarinic and  $\beta_2$ -adrenoceptor) suitable for once-a-day treatment which we discuss in this review.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic receptor antagonists, LAMA, long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists, LABA, bifunctional molecules MABA, optimalization of bronchodilation.

## Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) v súčasnosti predstavuje jednu z najčastejších príčin úmrtnosti nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Podľa štatistických údajov Európskej únie (EÚ) zapríčinili respiračné ochorenia v roku 2012 viac ako 13 % z celkového počtu úmrtí. Spomedzi 670 tisíc prípadov pripadalo až 24 % na CHOCHP a príbuzné chorobné jednotky. V Slovenskej a v Českej republike dosahoval tento podiel približne 1/5 (20,7 % respektíve 21,5 %) (1). Napriek týmto hrozivým číslam pozorovať od polovice 90-tych rokov uplynulého storočia pozitívny trend klesajúcej mortality v dôsledku CHOCHP, hoci pretrvávajú značné rozdiely medzi jednotlivými krajinami. V období 1994 až 2010 sa v EÚ takmer lineárne znižovala mortalita u mužov z 90,07/100 000 v roku 1994 na 61,33/100 000 v roku 2010, čo predstavuje štatisticky signifikantný 2,56 %-ný pokles ročnej miery mortality štandardizovanej na vek. Keďže u žien došlo len k minimálnemu poklesu mortality z 26,99/100 000 v roku 1994 na 25,15/100 000 v roku 2010 (0,76 %-ný pokles ročnej miery mortality štandardizovanej na vek), rozdiely v vplyve CHOCHP na obidve pohlavia sa postupne vyrovnávajú. Žiaľ, vývoj v Českej a v Slovenskej republike nekopíroval celkový trend v EÚ. V uvedenom 15-ročnom období na Slovensku vzrástla mortalita u mužov z 0,27/100 000 na 0,88/100 000 a u žien z 0,23/100 000 na 0,59/100 000 (zodpovedajúce údaje pre Česko u mužov z 0,67/100 000 na 0,80/100 000 a u žien z 0,68/100 000 na 0,82/100 000) (2). Tento priaznivý trend v znižovaní vplyvu CHOCHP na úmrtnosť populácie v EÚ má viaceré dôvody. Jedným z nich je zrejme aj zvýšená pozornosť venovaná účinnej a včasnej farmakologickej liečbe ochorenia. Od roku 2000 vstúpilo do klinickej praxe viacero liekových skupín v oblasti bronchodilátnej i protizápalovej liečby CHOCHP. Široké nasa-

denie účinných (predovšetkým inhalačných) liekov a ich dostupnosť pre *de facto* celú populáciu pacientov s CHOCHP dokumentujú napríklad údaje zo Švédska za obdobie 1999–2009. Podiel pacientov liečených modernými farmakami zo skupiny dlhodobopôsobiacich inhalačných anticholinergík (LAMA) a fixných kombinácií dlhodobopôsobiacich inhalačných  $\beta_2$ -sympatomimetík s inhalačnými kortikoidmi (LABA/ICS) narástol z 0 % na 36 % respektíve 37 %. Súčasne klesol počet vážnych komplikácií ochorenia: exacerbácií z 3,0 na 1,3 a hospitalizácií v dôsledku CHOCHP z 1,02 na 0,2/pacient/rok (3). Synchronne sa vyvíjala aj mortalita, ktorej trend patrila vo Švédsku k najpriaznivejším v EÚ (2).

Význam farmakoterapie v manažmente CHOCHP nielenže neustále rastie, ale silnejú snahy o personalizáciu liečby odzrkadľujúcu maximálny prospech, ktorý môžu získať pacienti v jednotlivých endotypoch, či v klinických fenotypoch, komplexného heterogénneho ochorenia, akým CHOCHP je. V našom prehľade článku sa budeme venovať aktuálnym, klinicky relevantným otázkam reflektujúcim najnovšie trendy v oblasti farmakoterapie tohto ochorenia.

## Monoterapia verus duálna bronchodilátaná liečba

Vo farmakologickej liečbe CHOCHP zohrávajú kľúčovú úlohu inhalačné dlhodobopôsobiace bronchodilátanciá. Zástupcovia dvoch hlavných liekových skupín LABA a LABA preukázali v množstve klinických štúdií svoju účinnosť v zlepšovaní pľúcnych funkcií (zmiernenie obštrukčnej ventilačnej poruchy, statickej i dynamickej pľúcnej hyperinflácie) i záťažovej kapacity. LABA aj LAMA zmierňujú symptómy, znižujú výskyt exacerbácií a vytvárajú podmienky na zvýšenie fyzickej aktivity pacientov s CHOCHP (4). Duálna liečba, čiže kombinácia LABA a LABA (najlepšie v jednom inhalačnom systéme), po-

skytuje oproti liečbe monokomponentmi zlepšenie vo všetkých sledovaných ukazovateľoch (5, 6, 7, 8). Aktuálne poznatky a trendy v oblasti duálnej bronchodilátnej liečby sme podrobnejšie rozobrali v predchádzajúcom vydaní tohto odborného časopisu (9). Najväčší prospech pri súčasnom užívaní LABA a LABA pozorujeme pri pľúcnych funkciách, kde sa uplatňuje synergický alebo aditívny efekt obidvoch zložiek (10). Na druhej strane, vplyv na frekvenciu exacerbácií a tzv. patientské ukazovatele (symptómové skóre, spotreba záchranej liečby a pod.) zatiaľ celkom nespĺnil očakávania.

CHOCHP je chronické progresívne ochorenie, a preto je snaha o modifikáciu priebehu dôležitým cieľom liečby. Napriek kľúčovému postaveniu v rámci farmakologického manažmentu v súčasnosti nezaraďujeme inhalačnú bronchodilátanú liečbu k tzv. CHOCHP-modifikujúcim intervenciám. Hoci sa v nedávnej minulosti objavili určité priaznivé signály v oblasti spomalenia dlhodobého poklesu pľúcnych funkcií, až duálna bronchodilátaná liečba naznačuje, že môže byť relevantným prínosom. To znamená, že má potenciál na ovplyvnenie rôznych aspektov prirodzeného priebehu ochorenia. O tom svedčia skúsenosti so včasnou liečbou u pacientov zaradených do štúdie UPLIFT (u pacientov mladších ako 50 rokov a u pacientov bez predchádzajúcej pravidelnej liečby) (11), analýza dát z klinického programu s fixnou kombináciou tiotropium/olodaterol (12), ako aj prospech vyjadrený pomocou kompozitného ukazovateľa klinicky významnej deteriorácie ochorenia pri liečbe fixnou kombináciou umeklidínium/vilanterol (13). V blízkej budúcnosti preto očakávame špecificky zamerané klinické štúdie sledujúce vývoj ochorenia pri dlhodobom užívaní duálnej bronchodilátnej liečby. Prehľad momentálne dostupných dlhodobopôsobiacich inhalačných bronchodilátancií a ich kombinácií na liečbu CHOCHP uvádzame v tabuľke 1.

## Dvakrát verzus jedenkrát denne

Výskyt symptómov, najmä dýchavice, pri fyzickej námahe je prirodzeným následkom patofyziologických zmien sprevádzajúcich CHOCHP. Symptómy však pacientov s CHOCHP prenasledujú aj v zdanlivo menej zaťažujúcich úsekoch – v noci, respektíve ráno po prebudení a pri štarte bežných aktivít. Viacerí poprední odborníci sa zhodujú na tom, že nočné a skoré ranné symptómy sú problémom, ktorému sa treba intenzívne v manažmente CHOCHP venovať. Diurnálna variabilita symptómov (predovšetkým dýchavice) je jedným z perspektívnych ukazovateľov závažnosti ochorenia, pretože zvyšuje riziko nepriaznivého priebehu a prognózy CHOCHP (14). Jednou z možností ako potlačiť 24-hodinovú variabilitu tonusu dýchacích ciest a tým aj variabilitu symptómov, je použitie dlhodobopôsobiacich inhalačných bronchodilatancií s čo najvyrovnanším účinkom počas celého dávkovacieho obdobia. Súčasný trend vedie k vývoju liečiv s rýchlym nástupom a s 24-hodinovým pretrvávaním účinku v skupinách LAMA i LABA. Vďaka tomu možno dosiahnuť najvyššiu mieru bronchodilatácie ( $AUC_{0-24h}$  pre  $FEV_1$  – plocha pod krivkou pri 24-hodinovom sériovom meraní objemu úsilného výdychu za 1. sekundu) a tým „farmakologický stenting“, „farmakologickú volum-redukciu“ a zníženie oscilácie tonusu dýchacích ciest (15). V bežnej každodennej praxi však ani moderné tzv. ultra-LABA a LAMA nespĺňajú u každého pacienta predpoklady z hľadiska ich spoľahlivej účinnosti počas celého dávkovacieho intervalu. Keďže CHOCHP je ochorením, pri ktorom sa symptómy často vyskytujú počas celých 24 hodín (16), minimálne pre časť pacientov je inhalačná liečba podávaná dvakrát denne lepšou alternatívou (17). Ako ukazujú skúsenosti z klinického programu s akliidíniom (LAMA s 12-hodinovým účinkom) existuje nemalá skupina symptomatických pacientov, ktorí majú prospech z ďalšieho vrcholu a násled-

ného zlepšenia bronchodilatačného účinku v nočných a v skorých ranných hodinách vďaka užitiu večernej dávky lieku (18, 19, 20). Ďalším prirodzeným krokom bol vývoj fixnej kombinácie LAMA a LABA dávkovanej dvakrát denne. Štúdia ACLIFORM porovnávajúca liečbu fixnou kombináciou akliidíniom/formoterol s liečbou monokomponentmi a placebom potvrdila, že vďaka duálnej bronchodilatácii môžu zo zmiernenia symptómov profitovať pacienti počas celých 24 hodín ešte viac, než pri monoterapii akliidíniom. Duálna liečba znížila výskyt skorých ranných príznakov o 17,7 % (oproti 10,2 % pri akliidíniom), denných príznakov o 21,6 % (oproti 13,2 % pri akliidíniom) a nočných príznakov dokonca o 25,2 % (oproti 14,7 % pri akliidíniom) (21). Podobné liečebné výsledky sa podarilo preukázať aj v širšej, poolovanej populácii pacientov v klinických štúdiách fázy III. (22). Fixná kombinácia akliidíniom/formoterol je momentálne jediným prípravkom zo skupiny duálnych bronchodilatancií s klinicky dokázanou účinnosťou pri ovplyvnení konkrétneho klinického cieľa – variability symptómov predovšetkým v noci a v skorých ranných hodinách (23).

Potenciálnou nevýhodou inhalačnej liečby dávkovanej dvakrát denne oproti liečbe dávkovanej len jedenkrát denne môže byť nižšia miera adherencie. Adherencia k liečbe je u symptomatických ochorení podmienená celým radom faktorov, pričom frekvencia dávkovania zohráva minoritnú úlohu. Pacienti s CHOCHP sú adherentní vtedy, ak majú dôveru a pozitívnu skúsenosť s odporúčanou liečbou. To na jednej strane znamená vnímanie zlepšenia kontroly ochorenia, na druhej strane však aj riziká deteriorácie, ktoré môžu pri nedodržíaní liečebného režimu nastať (24). V prípade cieľovej skupiny pacientov s 24-hodinovou návštevnosťou symptómov sú preto obavy z nižšej miery adherencie vo väčšine prípadov neopodstatnené. Ukazuje sa, že použitie bronchodilatancií s dávkovaním dvakrát denne má stále svoje miesto v terapeutickom armamentáriu CHOCHP a môže byť efektívnu

stratégiou v manažmente pacientov s vysokou frekvenciou a variabilitou symptómov (25).

## Optimalizácia verzus maximalizácia bronchodilatačného účinku

Všeobecne prevláda názor, že maximalizácia bronchodilatácie je imperatívom v liečbe CHOCHP. Duálna bronchodilatačná liečba využívajúca kombináciu LAMA s LABA je najefektívnejšou možnosťou, ako dosiahnuť u pacientov s CHOCHP najlepšie individuálne zlepšenie pľúcnych funkcií. Pri indikácii duálnej liečby však narážame minimálne na tri nezodpovedané okruhy otázok: **1.** Je pre pacienta vhodnejšie dávkovanie jeden alebo dvakrát denne? **2.** Akým podielom prispievajú jednotlivé monokomponenty k účinnosti duálneho bronchodilatancia? **3.** Má dávka LAMA a LABA v spoločnom inhalačnom systéme zodpovedať dávke schválenej na monoterapiu? Je možné vďaka kombinácii a pozitívnej liekovej interakcii LAMA s LABA dosiahnuť ekvivalentné liečebné výsledky aj pri nižších dávkach v rámci duálneho prípravku v porovnaní s vyššími dávkami používanými pri monoterapii?

**1.** Otázke dávkovania jeden verzus dvakrát denne s ohľadom na ovplyvnenie diurnálnej variability symptómov sme sa venovali v samostatnom odstavci tohto prehľadu. Všeobecne platí, že pokiaľ sa preukáže porovnateľné zlepšenie pľúcnych funkcií pri rovnakej celkovej dávke lieku pri dávkovaní jeden alebo dvakrát denne, je na výrobcovi lieku, aby určil dávkovací interval pre klinickú prax. Niekedy druhá dávka lieku podávaná po 12 hodinách zabezpečí lepšiu mieru bronchodilatácie v období od 12. do 24. hodiny (plocha pod krivkou pri sériovom meraní  $FEV_1$ ). Inokedy môže prispieť ku priaznivejšiemu bezpečnostnému profilu, pri ktorom je pacient vystavený menšej vrcholovej koncentrácii lieku kvôli rozdeleniu celkovej dennej dávky.

**Tab. 1.** Inhalačné dlhodobopôsobiace bronchodilatanciá a ich fixné kombinácie v liečbe CHOCHP

Lieková skupina	LAMA	LABA	Fixná kombinácia LAMA+LABA	Fixná kombinácia LABA+ICS
<b>S 12-hodinovým účinkom</b>	Akliidíniom	Formoterol Salmeterol	Akliidíniom/Formoterol	Formoterol/Budezonid Salmeterol/Flutikazón-propionát
<b>S 24-hodinovým účinkom</b>	Tiotrópium Glykopyrónium Umeklidíniom	Indakaterol Vilanterol* Olodaterol	Tiotrópium/Olodaterol Glykopyrónium/Indakaterol Umeklidíniom/Vilanterol	Vilanterol/Flutikazón-furoát

\*nie je dostupný vo forme monoterapie, len vo fixných kombináciách

LAMA – dlhodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy

2. Interakcia medzi farmakami vstupujúcimi do sympatikovej a parasympatikovej regulácie tonusu dýchacích ciest je fascinujúcim príkladom, ako sa teoretické predpoklady o aditívnom/synergickom účinku dvoch liekov pri vzájomnej kombinácii premietajú do klinicky významného prospechu pre pacienta. Muskarínové receptory (a tým aj dominujúci vplyv parasympatika) sú lokalizované predovšetkým vo veľkých dýchacích cestách, kým  $\beta_2$ -receptory sympatika skôr na periférii bronchiálneho stromu. Preto, ak chceme dosiahnuť „otvorenie“ celého bronchiálneho stromu, je najvhodnejšou cestou práve použitie kombinácie  $\beta_2$ -sympatomimetika s anticholínerygom. Ďalším dôležitým argumentom podporujúcim predpoklad ekvivalentného podielu obidvoch zložiek pri duálnej bronchodilatačnej liečbe je prevaha sympatikového tonusu dýchacích ciest cez deň, pokiaľ parasympatikový tonus je rozhodujúcim počas noci. A nakoniec, existujú viaceré úrovne vzájomnej interakcie medzi obidvomi systémami s rozhodujúcim miestom v oblasti postgangliového nervového zakončenia parasympatika na nervosvalovej platničke bronchiálneho hladkého svalu (26). Prostredníctvom stimulácie  $\beta_2$ -receptorov lokalizovaných v presynaptickej oblasti dochádza k hyperpolarizácii membrány a tým k blokade uvoľnenia acetylcholínu – neuromediátora parasympatikového nervového zakončenia. Takto  $\beta_2$ -sympatomimetikum prispieva k posilneniu účinku anticholíneryga (27). Podiel LABA a LAMA na účinku fixnej kombinácie je teda zrejme porovnateľný a v ich vzájomnej interakcii sa uplatňuje skôr aditívny než synergický efekt. Na druhej strane, liečivá môžu pôsobiť aditívne alebo synergicky v rôznych časových úsekoch od podania a veľa závisí aj od konkrétnej dávky konkrétneho lieku v celom rade izoeftívnych koncentrácií špecifických pre každý jednotlivý liek (28, 29). Z klinického pohľadu je takáto vzájomná pozitívna interakcia pri liečbe LAMA s LABA výhodná nielen z kvantitatívneho, ale aj z kvalitatívneho hľadiska odpovede na liečbu u individuálneho pacienta. Existujú podskupiny pacientov s CHOCHP, ktorí priaznivejšie reagujú na bronchodilatačný účinok anticholínerygík, iní majú väčší prospech

z liečby  $\beta_2$ -sympatomimetikami. Problémom v klinickej praxi sú tzv. non-respondéri, ktorí vykazujú po podaní oboch skupín bronchodilatancií len minimálne zlepšenie pľúcnych funkcií. Pre túto skupinu pacientov sa ako najvhodnejšia javí duálna liečba LAMA s LABA, pri ktorej nárast FEV<sub>1</sub> oproti monokomponentom dokonca spĺňa kritériá synergického účinku (30).

3. Použitie nižších terapeutických dávok pri kombinácii dvoch alebo viacerých liečiv v jednom prípravku je bežnou stratégiou využívanou pri chronických ochoreniach vyžadujúcich dlhodobú alebo doživotnú liečbu. Nižšia dávka znižuje celkovú expozíciu lieku a tým aj pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, vzniku tolerancie alebo rezistencie na terapeutický účinok lieku (29). Aj v prípade CHOCHP sa začínajú objavovať názory podporujúce koncept optimalizácie, namiesto maximalizácie bronchodilatacie. Súčasné podávanie LAMA a LABA už v nízkych dávkach zlepšuje relaxáciu bronchiálneho hladkého svalu v malých aj stredne veľkých dýchacích cestách v porovnaní s podávaním každého z komponentov samostatne (31). Vyššie opísané argumenty podporujúce duálnu liečbu LAMA s LABA, otvárajú terapeutické možnosti intervencie s využitím nízkych dávok oboch zložiek. Tieto by mali viesť k optimalizácii účinku v zmysle dosiahnutia čo najpriaznivejšieho pomeru medzi klinickým účinkom a rizikom nežiaducich udalostí, ktoré by sa mohli dostaviť pri podávaní v súčasnosti schválených dávok na liečbu CHOCHP. V optimálnom prípade by sa malo dávkovanie LAMA a LABA v ich fixnej kombinácii znížiť na najnižšiu účinnú dávku, ktorá ešte zabezpečí synergický efekt (26). Prvými štúdiami cieľovými na overenie účinnosti a bezpečnosti pri duálnej liečbe LAMA s LABA nižšími dávkami boli replikované štúdie FLIGHT a FLIGHT 2. Išlo o 12-týždňové dvojito zaslepené klinické štúdie s paralelnými skupinami, ktoré porovnávali liečbu fixnou kombináciou indakaterol/glykopyrónium 27,5/15,6  $\mu$ g dvakrát denne s monokomponentmi a placebom. Ukázalo sa, že indakaterol/glykopyrónium 27,5/15,6  $\mu$ g podávaný dvakrát denne bol nielenže účinnejší ako monokomponenty

(rozdiel v trough FEV<sub>1</sub> v 12. týždni oproti placebo 246 ml, glykopyróniu 103 ml a indakaterolu 88 ml), ale dokonca porovnateľný s výsledkami, ktoré priniesli klinické štúdie programu IGNITE, v rámci ktorých bol podávaný indakaterol/glykopyrónium jedenkrát denne v štandardnej vyššej dávke 110/50  $\mu$ g (32). Tento zaujímavý koncept je samozrejme potrebné potvrdiť v špecificky dizajnovaných klinických štúdiách, ktoré by overili stratégiu štartovacej liečby nižšími dávkami s možnosťou ich eskalácie pri strate klinickej kontroly respektíve deeskalácie po jej dosiahnutí.

### Bifunkcionálne molekuly (MABA) – nová skupina inhalačných bronchodilatancií pre CHOCHP

Úplne nový prístup cielený na bronchodilatáciu pri ovplyvnení sympatikovej a parasympatikovej regulácie tonusu dýchacích ciest predstavuje vývoj bifunkcionálnych molekúl – MABA. Molekula týchto inhalačných bronchodilatancií s 24-hodinovým účinkom vykazuje agonistický účinok na  $\beta_2$ -adrenoreceptory a súčasne plní úlohu muskarínového antagonistu. Výhoda MABA spočíva v tom, že zabezpečia duálny bronchodilatačný účinok pomocou jedinej molekuly, s jediným farmakokinetickým profilom a bez potenciálnych nevýhod sprevádzajúcich duálnu kombináciu LAMA + LABA (liekové interakcie, problémy pri farmaceutickej príprave a výrobe inhalačného systému pre viac ako jeden liek) (10). Ako ukazujú klinické skúsenosti s prvým nádejným zástupcom tejto liekovej skupiny GSK961081, bronchodilatačný účinok je podobný ako pri duálnej liečbe LAMA s LABA. V malej, 14-dňovej klinickej štúdii s prekríženým dizajnom u 50 pacientov so stredne ťažkou CHOCHP, preukázal GSK961081 porovnateľné zlepšenie pľúcnych funkcií ako tiotropium so salmeterolom. Liečba MABA bola všeobecne dobre tolerovaná a nepriniesla žiadne neočakávané bezpečnostné signály (33). Väčšia, dvojito zaslepená, double-dummy, 4-týždňová klinická štúdia s paralelnými skupinami sledovala efekt liečby GSK961081v porovnaní so salmeterolom a s placebom u 436 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. Liečba GSK961081 v optimálnom dávkovaní 400  $\mu$ g jedenkrát



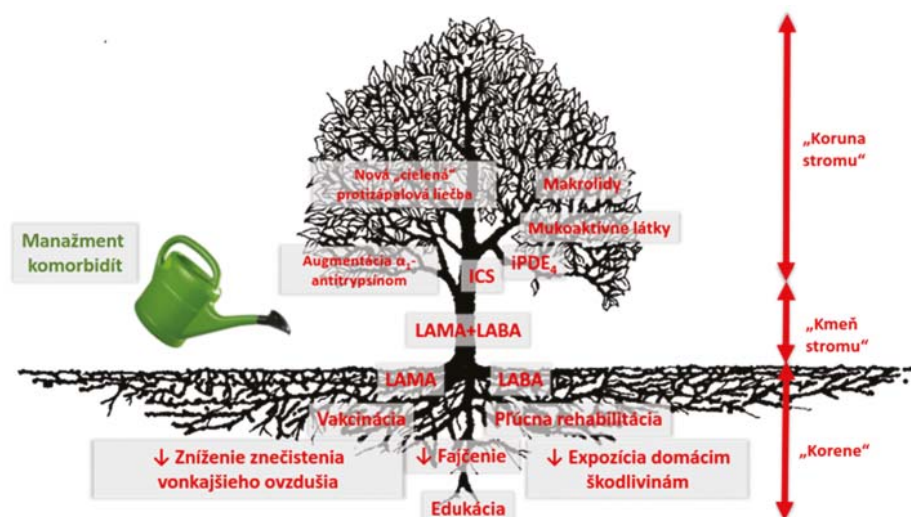
**Obr. 1.** „Strom CHOCHP“ ako zjednodušený náhľad na súčasné postavenie jednotlivých intervencií a budúcich trendov v manažmente CHOCHP (vlastná schéma autorov)

**Korene** sú základom pre každý strom, zabezpečujú jeho výživu a bez nich strom nemôže existovať. Preto sem zaraďujeme všetky potrebné intervencie s overeným prospechom pre celú populáciu pacientov s CHOCHP.

**Kmeň stromu** je jeho najsilnejšou časťou a nesie korunu. Kmeň majú mnohé stromy podobné a plnia rovnakú funkciu. CHOCHP je u všetkých pacientov charakterizovaná obštrukciou dýchacích ciest. Preto všetci pacienti profitujú z bronchodilatačnej liečby. Najlepšie sa tejto úlohy zhostí duálna bronchodilatačná liečba LAMA + LABA.

**Koruna stromu** s listami je tým, čo stromy najviac odlišuje. Koruna reprezentuje klinické fenotypy CHOCHP, ktoré vyžadujú personalizáciu hlavne v oblasti protizápalovej liečby.

**Manažment komorbidít** je nevyhnutný na dosiahnutie úspechu pri liečbe CHOCHP, pretože komorbidity často vplyvajú na priebeh a vedú ku komplikáciám či dokonca úmrtiu pacienta s CHOCHP.



LAMA – dlhodobopôsobiacie inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiacie inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE4 – inhibitory fosfodiesterázy 4

denne viedla po 29 dňoch k nárastu troughFEV<sub>1</sub> o 215 ml v porovnaní s placebom a o 138 ml v porovnaní so sameterolom (v štandardnom dávkovaní 25 µg dvakrát denne). Miera zlepšenia pľúcnych funkcií bola podobná, ako pri liečbe duálnou bronchodilatačnou liečbou porovnanou s placebom alebo LABA v klinických programoch komerčne dostupných fixných kombinácií LAMA + LABA (34). GSK9081 je síce neselektívnym antagonistom muskarínových receptorov, ale vykazuje selektivitu pri agonis-

tickom účinku na  $\beta_2$  verus  $\beta_1$  receptory. Napriek pomerne krátkemu receptorovému polčasu, charakteristickému pre MABA, pozorujeme in-vivo 24-hodinový bronchodilatačný účinok. Takéto dlhé pretrvávanie klinicky významného účinku je pravdepodobne spôsobné retenciou lieku v mikroprostredí pľúcneho tkaniva v oblasti cieľových receptorov. Dôkazom je 2- až 3-násobne vyššia selektivita pre receptory vegetatívneho nervového systému v pľúcach oproti ostatným tkanivám v organizme (35).

## LITERATÚRA

1. Bourgeois V, Weber A. Causes of death in the EU in 2012. More than 670 000 persons died in the EU from respiratory diseases. Eurostat News release 153/2015 – 10. September 2015. Dostupné na: eurostat-mediasupport@ec.europa.eu
2. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in COPD in Europe, 1994–2010: a joint point regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 54–62.
3. Ståhlberg B, Janson Ch, Johansson G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Carerrespir J* 2014; 23(1): 38–45.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
5. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–1494.

6. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 869–871.
7. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 µg Therapy in COPD. A Randomized, Controlled Study. *Chest* 2014; 145: 981–991.
8. D'Urzo A, Rennard SI, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomised, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respir Res* 2014; 15: 123–141.
9. Laššán Š, Laššánová M. Mala by sa duálna bronchodilatačná liečba stať prvou voľbou vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc: *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(4): 148–152.
10. Spina D. Pharmacology of novel treatments for COPD: are fixed dose combinations LABA/LAMA synergistic? *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 26634 – <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.26634>
11. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive

## Záver

CHOCHP je síce komplexné heterogénne ochorenie, ale symptómy sprevádzajú väčšinu pacientov bez ohľadu na klinický endotyp či fenotyp. Kľúčovou liekovou skupinou v manažmente symptómov CHOCHP sú nepochybne inhalačné dlhodobopôsobiacie bronchodilatanciá. Dôraz na bronchodilataciu vedie nielen k zlepšeniu pľúcnych funkcií a tzv. patientských ukazovateľov, ale priaznivo ovplyvňuje celý ďalší priebeh ochorenia v oblasti rizika exacerbácií, spomalenia poklesu pľúcnych funkcií a zrejme aj mortality. Čoraz viac sa hromadia dôkazy podporujúce duálnu liečbu LAMA + LABA. Duálna liečba sa pravdepodobne stane nielen inicializačnou liečbou pre väčšinu pacientov s CHOCHP, ale bude predstavovať aj bezpečnú alternatívu pri deeskalácii (vysadení ICS) z dlhodobej liečby. Otvára sa aj možnosť využitia tzv. nízko-dávkovaných režimov (či už v rámci prvej voľby alebo „step-down“) a prispôbenie frekvencie dávkovania individuálnemu výskytu symptómov a farmakokinetike predpísaných bronchodilatacií. Farmaceutický vývoj smeruje, popri zvyšovaní účinnosti a bezpečnosti zástupcov súčasných tried LAMA a LABA, aj k vývoju nových skupín bronchodilatacií. Prvou skupinou, ktorá si pravdepodobne nájde uplatnenie v klinickej praxi, budú bifunkčné molekuly MABA.

Našu predstavu o postavení jednotlivých liekových skupín v multidimenzionálnom manažmente CHOCHP s ťažiskom na inhalačné bronchodilatanciá, dokumentuje koncept „Stromu CHOCHP“ (obrázok 1).

12. Ferguson GT, Fležar M, Korn S, et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2015; 32: 523–536.
13. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, et al. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: Pooled data. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): PA1001. (Abstract)
14. Crisafulli E. Predicting poor prognosis in COPD patients: looking for a lamp lit in the darkness of the night. *Eur Respir J* 2014; 43: 1560–1562.
15. Beeh KM, Beier J. The Short, the Long, and the „Ultra-long“. Why Duration of Bronchodilator Action Matters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Ther* 2010; 27: 150–159.
16. Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their

relationship with patient – reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122–135.

17. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 507–513.

18. Jones PW. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10: 677–687.

19. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: Result from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *J COPD* 2013; 10: 511–522.

20. Marth K, Schuller E, Pohl W. Improvements in patient – reported outcomes: A prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir Med* 2015; 109: 616–624.

21. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidiniumbromide/formoterolfumaratefixed-dose combinations compared with individualcomponents and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.

22. Miravittles M, García Gil E, Chuecos F, et al. Morning and night time symptoms in COPD and efficacy of aclidinium/

formoterol in symptomaticvs asymptomatic patients. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): OA1968.

23. Matera MG, Sanduzzi A, Cazzola M. Specific role of combination aclidinium: for moterol in the treatment of COPD. *Int J COPD* 2016 ; 11: 73–79.

24. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; 63: 831–838.

25. Matera MG, Cazzola M. Treatment of COPD: no longer nihilism, but the reistill an urgent need for new therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 225–228.

26. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 168–173.

27. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23: 257–267.

28. Cazzola M, Calzetta L, Ora J, et al. Searching for the synergistic effect between aclidinium and formoterol: From bench to bedside. *Respir Med* 2015; 109: 1305–1311.

29. Donohue JF. Low Doses of Long-Acting b-Agonists/Long-Acting Muscarinic Agents with Large Effects The FLIGHT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1028–1030.

30. Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Evaluating lung function response to umecldinium/vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg, UMEC 62.5 mcg and VI 25 mcg in COPD patients. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P291.

31. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.

32. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068–1079.

33. Norris V, Zhu C, Ambery C. The pharmacodynamics of GSK-961081 in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, 138.

34. Wielders PLML, Ludwig-Sengpiel A, Locantore N, et al. A new class of bronchodilator improves lungfunction in COPD: a trial with GSK961081. *Eur Respir J* 2013; 42: 97281.

35. Hegde SS, Hughes AD, Chen Y, et al. Pharmacologic characterization of GSK-961081 (TD-5959), a first-in-class inhaled bifunctional bronchodilator possessing muscarinic receptor antagonist and beta2-adrenoceptor agonist properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 351: 190–199.