

Mala by sa duálna bronchodilatačná liečba stať prvou voľbou vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc?

Štefan Laššán¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie a ftizeológie LF SZU a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK Bratislava

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je komplexné, heterogénne ochorenie so vzrastajúcou morbiditou a mortalitou, ktoré nevyhnutne vyžaduje personalizovaný prístup k liečbe pacientov s týmito ochorením. Inhalačné bronchodilanciá predstavujú najdôležitejšiu liekovú skupinu v liečbe CHOCHP, kam patria predovšetkým dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká (LAMA) a dlhodobo pôsobiace β_2 -sympatomimetiká (LABA). Rôzny mechanizmus pôsobenia LAMA a LABA má za dôsledok synergické zvýšenie ich bronchodilatačného účinku. Predkladaná práca diskutuje potrebu maximálnej bronchodilatacie, zabezpečenej duálnou bronchodilataciou, hneď od začiatku ochorenia, pre všetky kategórie pacientov s CHOCHP podľa klasifikácie GOLD.

Kľúčové slová: chronická obštrukčná choroba pľúc, duálna bronchodilatacia, inhalačné bronchodilátory, dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká, LAMA, dlhodobo pôsobiace β_2 -sympatomimetiká, LABA.

Should dual bronchodilation be the first choice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease?

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex and heterogeneous disease with increasing morbidity and mortality, which leads inevitable to the need for personalising the assessment and treatment of patients with COPD. Inhaled bronchodilators are the most important drugs used for the treatment of COPD. In particular, these therapeutic agents are mostly long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) and long-acting β_2 -adrenoceptor agonists (LABA). Because LAMA and LABA are characterized by different mechanisms of action, results in a synergistic enhancement of their clinical and functional effects. This review discuss that the maximum bronchodilation due to dual bronchodilators is essential from the beginning of the treatment of COPD for all patients in all GOLD category.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dual bronchodilation, inhaled bronchodilators, long-acting muscarinic receptor antagonists, LAMA, long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LABA.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(4): 148–152

Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je bežne sa vyskytujúci, komplexný a heterogénny ochorením s narastajúcou morbiditou, mortalitou a nákladmi zatažujúcimi zdravotné systémy (1). Komplexnosť CHOCHP sa chápe ako mozaika komponentov vo vzájomnej interakcii, pričom heterogenita predstavuje konkrétny obraz ochorenia, v ktorom sú v danom časovom úseku komponenty rôzne vyjadrené. V klinickej praxi sa snažíme identifikovať skupiny pacientov s podobnými charakteristikami, prognózou a možnosťami liečby. Túto stratégiu, využívajúcu tzv. klinické fenotypy, sprevádzajú viaceré limitácie. Väčšinou sa rôzne fenotypy u individuálneho pacienta „prekrývajú“ a ten istý klinický fenotyp môže vychádzať z pôsobenia odlišných biologických mechanizmov (napríklad emfyzém pľúc pri vrodennom deficite alfa-1-antitrypsínu alebo indukovaný dlhoročným fajčením...). Preto musíme u každého pacienta zohľadňovať rôzne klinické charakteristiky na to, aby sme dokázali maximalizovať efekt liečby (2). Prvým krokom týmto smerom je aktuálna klasifikácia ochorenia podľa dokumentu GOLD a fenotypovo orientované národné odporúčania

v Španielsku (3) či v Česku (4). Trend „personalizácie“ liečby CHOCHP v kontexte jej komplexnosti a heterogenity sleduje aj výskum na poli farmakoterapie. V ostatných rokoch však vstúpil do klinickej praxe iba jediný prípravok reprezentujúci novú liekovú skupinu – roflumilast, nesteroidový, systémovo aktívny protizápalový liek (5). Roflumilast bol špecificky dizajnovaný na liečbu jasne vymedzenej podskupiny pacientov s CHOCHP s prejavmi chronickej bronchitídy, s ťažkým stupňom obštrukcie dýchacích ciest a vysokým výskytom exacerbácií (6). Podobným spôsobom môžu profitovať určité podskupiny pacientov s CHOCHP aj z liečby makrolidovými antibiotikami (azitromycín) alebo mukolytikami (karbocysteín, N-acetylcysteín, erdosteín). Zatiaľ nepreskúmanou oblasťou je suplementácia vitamínu D, pleiotropné účinky statínov či modulácia antiinfekčnej imunity (bakteriálne lyzáty, glukány a pod.). Po dlhom klinickom vývoji je s napätím očakávaný nástup monoklonálnych protilátok ovplyvňujúcich eozinofilný zápal pri CHOCHP (mepolizumab a benralizumab), antagonistu p38 mitogén-aktivovanej proteínkinázy (losmapimod), či ďalších liekov intenzívne vyvíjaných farmaceutickým priemyslom. Napriek tomu v dohľadnej

budúcnosti ťažisko farmakoterapie stále zostane na overených liekových skupinách inhalačných bronchodilancií a inhalačných kortikosteroidoch (IKS). Aj v prípade inhalačných bronchodilancií a IKS, však možno pozorovať intenzívny vývoj názorov na ich terapeutickú hodnotu. Mení sa aj stratégia liečby, zohľadňujúca okrem klinických charakteristík (stupeň obštrukcie, symptómy, exacerbácie...) aj biomarkery ochorenia (napr. eozinofilný charakter zápalu) (7). Za pokrok v tejto oblasti môžeme považovať aj prípravu nových, tzv. bifunkčných molekúl MABA (duálny muskarínový β_2 agonista) poskytujúcich duálny bronchodilatačný účinok prostredníctvom pôsobenia na β_2 i muskarínové receptory (8).

Inhalačné bronchodilanciá vo farmakologickom manažmente CHOCHP

Inhalačné bronchodilanciá sú najdôležitejšou liekovou skupinou pri farmakologickom manažmente CHOCHP. V rámci dlhodobej udržiavacej liečby sú dlhodobo pôsobiace bronchodilanciá v porovnaní s krátkodobo pôsobiacimi vhodnejšie a efektívnejšie pri dosiahnutí a udr-

žaní úľavy od symptómov. Dlhodobé pôsobiacie bronchodilatanciá znižujú výskyt exacerbácií a s nimi spojených hospitalizácií, zmierňujú symptómy a zlepšujú zdravotný stav. V súčasnosti máme pri voľbe bronchodilatačnej liečby k dispozícii zástupcov dvoch liekových skupín s odlišným farmakodynamickým profilom: β_2 -sympatomimetiká a anticholínergiká. Podľa aktuálnej revízie dokumentu GOLD sú dlhodobé pôsobiacie inhalačné anticholínergiká (LAMA) respektíve β_2 -sympatomimetiká (LABA) indikované ako odporúčaná prvá, respektíve alternatívna, voľba pre celú populáciu pacientov s CHOCHP t.j. pre všetky skupiny A-D (tabuľka 1) (9).

V súčasnosti musia moderné inhalačné bronchodilatanciá spĺňať popri parametroch liekovej bezpečnosti aj viaceré kľúčové kritériá v oblasti účinnosti. V prvom rade by účinné bronchodilatans malo popri rýchlom nástupe účinku dosiahnuť vysokú úroveň maximálnej bronchodilatácie, ktorá by potom v ideálnom prípade mala len pozvoľne klesať (v súvislosti s biorytmami a prirodzenou diurnálnou osciláciou tonusu dýchacích ciest) až do ukončenia dávkovacieho intervalu (v tejto súvislosti býva typicky uvádzaná hodnota objemu úsilného výdychu za prvú sekundu pri meraní na konci dávkovacieho intervalu pred užitím ďalšej pravidelnej dávky lieku – trough FEV_1). Hodnota trough FEV_1 by sa preto mala čo najviac približovať maximálnej miere bronchodilatácie (vrcholová – peak – FEV_1) a tzv. plocha pod krivkou vytvorená z hodnôt opakovaných meraní pľúcnych funkcií ($AUC_{0-24 \text{ hod.}}$ pre FEV_1) počas 24-hodinového intervalu, by mala byť čo najväčšia. Inhalačné bronchodilatans spĺňajúce, z hľadiska svojich farmakokinetických a farmakodynamických vlastností, tieto podmienky potom poskytne pacientovi s CHOCHP účinný „farmakologický stenting“ dýchacích ciest. Prolongovaná kontinuálna bronchodilatácia súčasne zlepši vyprázdňovanie pľúc, a tým navodí „farmakologickú volem-redukciu“ prostredníctvom zmiernenia pľúcnej hyperinflácie a air-trappingu (10). Takto môže účinné bronchodilatans popri samotných pľúcnych funkciách zmierniť aj symptómy (predovšetkým dýchavicu), zlepši záťažovú kapacitu a vytvoriť podmienky na zvýšenie fyzickej aktivity (11). Na tomto mieste treba zdôrazniť, že redukcia fyzickej aktivity je vôbec najsilnejším prediktorom celkovej mortality pri CHOCHP! Jej výpovedná hodnota je vyššia, ako v prípade pľúcnych funkcií, hladín biomarkerov alebo symptómových a kompozitných skóre (12). Keďže limitácia výdychového prietoku vzduchu v dýchacích cestách pôsobí pri spúšťaní exacerbácií, pravdepodobne aj malé zmeny v tóne dýchacích ciest môžu zvýšiť možnosť ich prepuknutia. Z hľadiska zníženia rizika exacer-

bácií preto zohráva stabilizácia dýchacích ciest kľúčovú úlohu. To je jedným z dôvodov väčšej úspešnosti dlhodobé pôsobiace inhalačné bronchodilatancií pri znižovaní frekvencie exacerbácií v porovnaní s krátkodobé pôsobiace liečivami (13).

Relevantné parametre účinnosti a bezpečnosti kladené na inhalačné bronchodilatanciá najlepšie spĺňajú LAMA a LABA s 24-hodinovým trvaním účinku. Zástupcovia LAMA (tiotropium, glykopyrónium a umeklidínium) aj LABA (indakaterol, olodaterol a vilanterol) preukázali oproti svojim komparátorom zo skupiny krátkodobé pôsobiace β_2 -sympatomimetiká (SABA) a krátkodobé pôsobiace anticholínergiká (SAMA), alebo β_2 -sympatomimetiká s 12-hodinovým účinkom, popri redukcii frekvencie exacerbácií výhody prakticky vo všetkých ďalších sledovaných ukazovateľoch vrátane symptómov ochorenia (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Duálna bronchodilatačná liečba vo farmakologickom manažmente CHOCHP

CHOCHOP je z pohľadu liečiteľnosti heterogénne a variabilné ochorenie. V celkovej populácii pacientov existujú z pohľadu odpovede na liečbu tzv. respondéri (pacienti s nárastom FEV_1 o 12% respektíve $\geq 200 \text{ ml}$ po inhalácii β_2 -sympatomimetika a/alebo anticholínergika) i non-respondéri, ktorí takéto kritérium zlepšenia pľúcnych funkcií nespĺňajú (21). Bronchodilatačná odpoveď na β_2 -sympatomimetiká alebo anticholínergiká však u pacientov s CHOCHP varíruje nielen inter- ale aj intraindividuálne. Napríklad pri sledovaní odpovede na podanie SABA alebo SAMA sa táto mení u individuálnych pacientov v horizonte dní s korešpondujúcou variabilitou symptómov ochorenia (22). Ukazuje sa, že kombinácia inhalačných bronchodilatancií, z oboch základných tried, môže aj u non-respondérov viesť ku nárastu pľúcnych funkcií, ktoré dokonca presahuje súčet zlepšení po podaní samotného β_2 -sympatomimetika alebo anticholínergika (21). Popri celkovom zlepšení duálna bronchodilatačná liečba v porovnaní s monoterapiou významne potláča aj dennú variabilitu pľúcnych funkcií (FEV_1 , inspiračná kapacita – IC) na základe tzv. koeficientu variability (CV). Práve potlačenie variability pľúcnych funkcií je dnes považované popri samotnom kvantitatívnom zlepšení za dôležitý prínos duálnej bronchodilatácie pre pacientov s CHOCHP (23). Nárast pľúcnych funkcií spolu so znížením ich variability tak vytvárajú základný predpoklad na korešpondujúcu redukciu symptómov, a s tým spojených klinických dôsledkov.

Duálna bronchodilatačná liečba kombináciou LAMA s LABA je najefektívnejšou možnosťou, ako

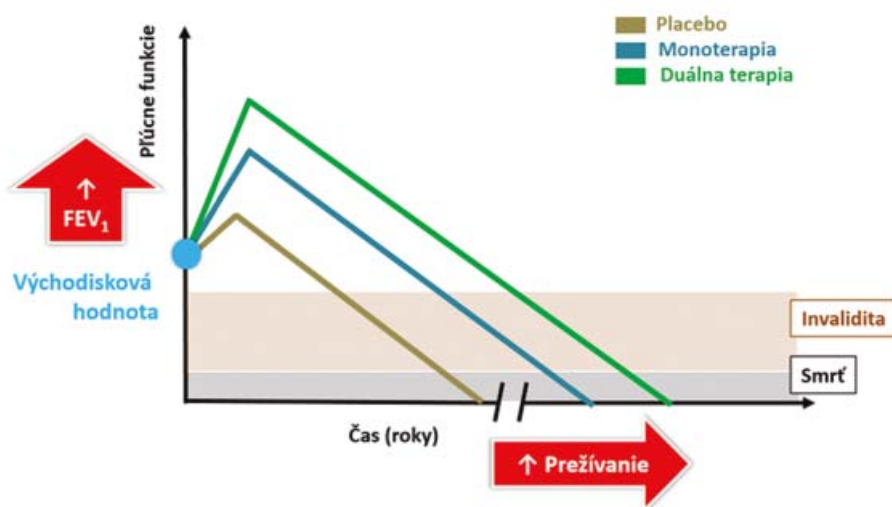
maximalizovať u pacientov s CHOCHP zlepšenie pľúcnych funkcií a súvisiacich klinických ukazovateľov (dýchavica, záťažová kapacita, kvalita života, exacerbácie a pod.). Tento záver bez výnimky dokladujú klinické programy v súčasnosti dostupných fixných kombinovaných preparátov LAMA/LABA: glykopyrónium/indakaterol, umeklidínium/vilanterol, tiotropium/olodaterol a aklidínium/formoterol (24, 25, 26, 27). Vo všetkých prípadoch bola duálna liečba účinnejšia než placebo (reprezentované v skutočnosti krátkodobé pôsobiace bronchodilatanciami), alebo liečba monokomponentmi LABA/LAMA. Aktuálna revízia dokumentu GOLD (9) na jednej strane pripomína, že kombinácia bronchodilatancií z rôznych farmakologických skupín môže zlepšiť účinnosť a znížiť riziko nežiaducich účinkov v porovnaní so zvýšením dávky lieku pri monoterapii. Na strane druhej sa však momentálne duálna liečba môže indikovať až v rámci alternatívnej voľby pre pacientov v skupinách B až D, u ktorých liečba monokomponentmi nevedie k žiaducemu terapeutickému úspechu (najmä v oblasti úpravy symptómov). Duálna bronchodilatácia je teda v súčasnosti pre pacientov s CHOCHP len „druhou voľbou“. V súvislosti s týmito novými poznatkami sa vynárajú viaceré otázky: Je takýto liečebný prístup správny, alebo vyžaduje revíziu odporúčaní na liečbu CHOCHP? Existujú v súčasnosti relevantné dôkazy o prospechu pre pacientov s CHOCHP, ktoré im môže priniesť duálna bronchodilatácia v porovnaní s monoterapiou? Sú tieto potenciálne benefity dostatočné na zdôvodnenie posunu duálnej bronchodilatácie do pozície odporúčanej prvej voľby pre čo najširšiu populáciu pacientov s CHOCHP? Toto všetko sú otázky, na ktoré sa ešte čaká definitívna odpoveď, pričom sa ale v ostatnom období hromadia dôkazy podporujúce koncepciu včasnej a čo najintenzívnejšej bronchodilatačnej liečby pre pacientov s CHOCHP.

Argumenty v prospech včasnej indikácie duálnej bronchodilatačnej liečby pri CHOCHP

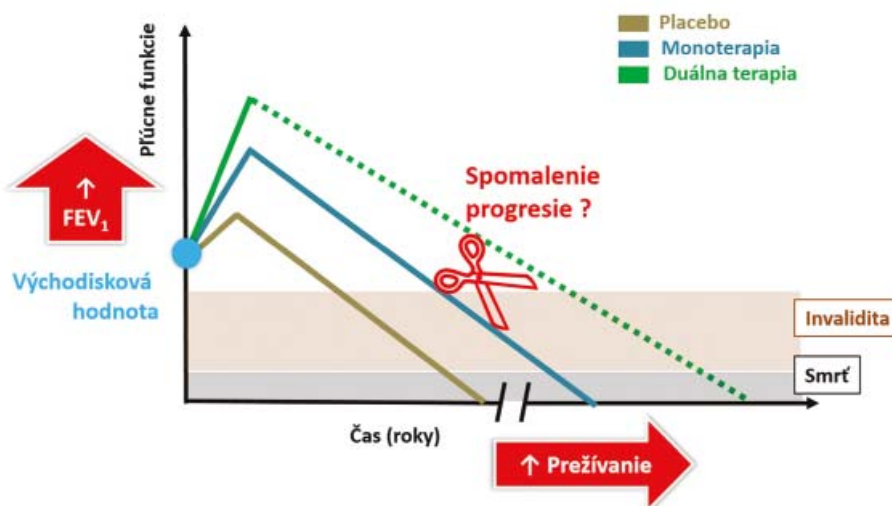
Najdôležitejším a primárnym dôvodom, prečo použiť duálnu bronchodilatačnú liečbu je zlepšenie pľúcnych funkcií. Dôkazov o tom, že duálna bronchodilatačná liečba účinnejšie zlepšuje pľúcne funkcie než terapia monokomponentmi, je dostatok. Treba si však položiť otázku, či je takéto zlepšenie pľúcnych funkcií nad rámec zlepšenia dosiahnutého pri monoterapii pre pacientov s CHOCHP dôležité. Odpoveď na túto otázku poskytujú dlhodobé sledovania mortality v populáciách pacientov s CHOCHP. Napríklad, prelomová 3-ročná neintervenčná štúdia ECLIPSE preukázala, že stupeň obštrukcie mal význam-

nú prediktívnu hodnotu vo vzťahu k mortalite. Pacienti s lepšími pľúcnyimi funkciami zomierali neskôr, ako pacienti s horšími pľúcnyimi funkciami (28). K podobným záverom dospela aj retrospektívna databázová analýza sledujúca osud viac ako 39 tisíc pacientov s CHOCHP v období 1978 – 2009, ktorá potvrdila silnú závislosť medzi rizikom mortality a stupňom limitácie pľúcnych funkcií v oblasti pľúcnej hyperinflácie a redukcie FEV_1 (29). Prečo teda žijú pacienti s lepšími pľúcnyimi funkciami dlhšie? Odpoveď je, zdá sa jednoduchá. Pokles pľúcnych funkcií v priebehu ochorenia je prirodzenou črtou CHOCHP a pokiaľ pacient nezomrie v dôsledku komorbidít, vedie progresia CHOCHP k úmrtiu z respiračných príčin (30). Pri prirodzenom poklese pľúcnych funkcií z vyššej východiskovej úrovne (vdaka duálnej bronchodilatačii) sa predlžuje čas, kým sa pľúcne funkcie dostanú na úroveň invalidity (napríklad pre rozvoj chronickej respiračnej insuficiencie), respektíve úmrtia z respiračných príčin. Čím viac sa nám podarí pľúcne funkcie zlepšiť, tým neskôr pacient zomrie (obrázok 1). Ako sa však ukazuje, inhalačné dlhodobopôsobiace bronchodilanciá majú potenciál nielen zlepšiť pľúcne funkcie, ale aj modifikovať ich dlhodobý vývoj, čiže spomaliť rýchlosť ich poklesu. 4-ročná štúdia UPLIFT prvýkrát priniesla dôkazy o tom, že tiotropium (zástupca LAMA) spomaľuje pokles pľúcnych funkcií najmä u pacientov s tzv. včasnou CHOCHP (obrázok 2). Išlo o pacientov v štádiu GOLD 2 podľa staršej klasifikácie ochorenia (pacienti so stredne ťažkým stupňom obštrukčnej ventilačnej poruchy), mladších pacientov a pacientov bez predchádzajúcej liečby. Najzaujímavejšie na tejto analýze však je, že takmer 70 % pacientov v štúdii UPLIFT užívalo spolu s LAMA aj niektoré LABA. To znamená, že veľká časť pacientov so včasnou CHOCHP zrejme profitovala z duálnej bronchodilatacie v oblasti modifikácie priebehu CHOCHP (31)! Vzťah medzi mierou zlepšenia pľúcnych funkcií a predĺžením života je možné pripodobniť iným chronickým fatálnym ochoreniam, akými sú arteriálna hypertenzia alebo hypercholesterolémia. Pri týchto ochoreniach tiež platí, že čím bližšie sa nám podarí farmakologickou a nefarmakologickou liečbou priblížiť ku fyziologickým hodnotám, tým lepšiu prognózu bude mať pacient, či už z pohľadu komplikácií ochorenia, alebo mortality (32, 33). Pri CHOCHP je síce zlepšenie pľúcnych funkcií kľúčovou úlohou, ale z pohľadu pacienta sú dôležité aj ďalšie klinické benefity vyplývajúce z úspešného manažmentu ochorenia (zmiernenie dýchavice, zníženie spotreby záchrannnej liečby, zníženie rizika exacerbácií a zlepšenie kvality života). Silným argumentom

Obrázok 1. Schematické znázornenie významu zlepšenia pľúcnych funkcií na predĺženie prežívania pacientov s CHOCHP. Pri prirodzenom poklese pľúcnych funkcií z vyššej východiskovej úrovne (vdaka duálnej bronchodilatačii) sa predlžuje čas, kým sa pľúcne funkcie dostanú na úroveň invalidity (napríklad rozvoj chronickej respiračnej insuficiencie), respektíve úmrtia z respiračných príčin



Obrázok 2. Schematické znázornenie významu zlepšenia pľúcnych funkcií na predĺženie prežívania pacientov s CHOCHP. Duálna bronchodilatačná liečba pravdepodobne nielen zlepšuje pľúcne funkcie, ale pravdepodobne súčasne spomaľuje aj ich dlhodobý pokles



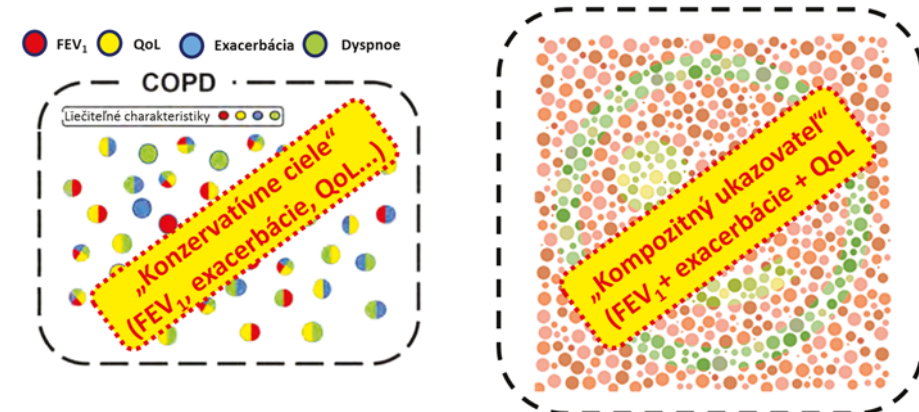
v prospech liečby, vedúcej k maximálne dosiahnuteľnej bronchodilatačii u individuálneho pacienta je skutočnosť, že závislosť medzi zlepšením pľúcnych funkcií a ďalšími klinickými ukazovateľmi pri CHOCHP nie je lineárna. To znamená, že so zmierňovaním obštrukčnej ventilačnej poruchy (trough FEV_1) dochádza ku progresívnemu zmierňovaniu dýchavice, spotreby záchrannnej liečby i frekvencie exacerbácií. Táto závislosť však nie je lineárna t.j. nemá charakter aditívny (1+1), ale skôr synergický (1+1 > 2). Samozrejme, pri hodnotení efektu duálnej bronchodilatacie treba prihliadať aj na východiskovú závažnosť ochorenia a jeho klinických komponentov (symptómy, exacerbácie). Predovšetkým v prípade exacerbácií platí, že prospech zo zlepšenia pľúcnych funkcií v oblasti redukcie rizika prepuknutia exacerbácie narastá

s východiskovou frekvenciou ich výskytu (34, 35). Preto sa v manažmente pacienta s CHOCHP oplatí bojovať o každý mililiter pľúcnych funkcií podľa pravidla: čím väčšie riziko/tým väčší prospech.

Prináša kompozitný ukazovateľ efektivity liečby CHOCHP definitívny dôkaz v prospech duálnej bronchodilatacie?

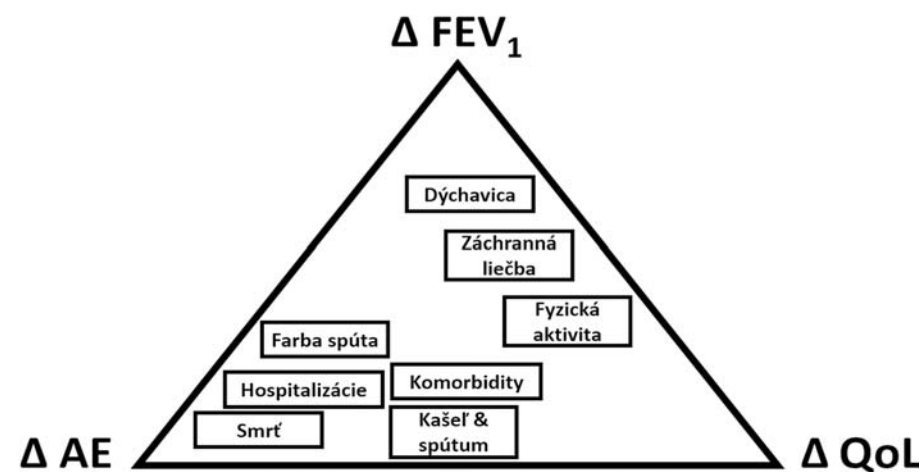
CHOCHP je heterogénne ochorenie a cieľom liečby je jedinečný pacient, ktorého ochorenie je zmesou rôznych charakteristík. Moderný prístup k liečbe CHOCHP nerešpektuje iba viac-menej izolované tzv. konzervatívne ciele (nárast FEV_1 , redukcia frekvencie exacerbácií, zlepšenie kvality života), ale zameriava sa na viaceré aspekty ochorenia v závislosti od individuálneho endotypu.

Obrázok 3. Moderný prístup v manažmente CHOCHP, ktorý je založený na využití kompozitného ukazovateľa reflektujúceho komplexný prospech z liečby u individuálneho pacienta (upravené podľa 38)



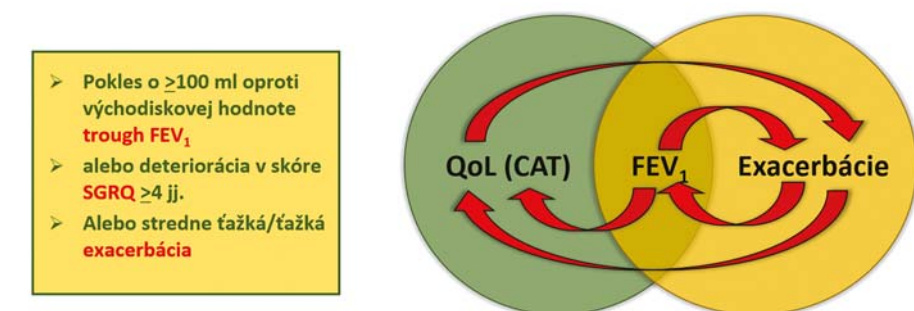
FEV₁ – objem úsilného výdychu dosiahnutý za prvú sekundu; QoL – kvalita života

Obrázok 4. Cieľ manažmentu CHOCHP: dosiahnutie kontroly u individuálneho pacienta na základe najlepšej aktuálnej kontroly ochorenia a redukcie rizika do budúcnosti



FEV₁ – objem úsilného výdychu dosiahnutý za prvú sekundu; QoL – kvalita života; AE – exacerbácie ochorenia

Obrázok 5. Kompozitný ukazovateľ klinicky významnej deteriorácie CHOCHP – CID (podľa 37)



Trough FEV₁ – hodnota objemu úsilného výdychu za prvú sekundu pri meraní na konci dávkovacieho intervalu pred užitím ďalšej pravidelnej dávky lieku; FEV₁ – hodnota objemu úsilného výdychu za prvú sekundu; SGRQ – respiračný dotazník kvality života Nemocnice sv. Juraja (St. George's Respiratory Questionnaire); QoL – kvalita života; CAT – COPD Assessment Test

Preto prebieha hľadanie tzv. kompozitného ukazovateľa lepšie odrážajúceho komplexný prospech, ktorý pacient pri liečbe môže dosiahnuť. Čiže namiesto izolovaných terapeutických cieľov je na zreteli kompozitný ukazovateľ, ktorý ich združuje (t.j. FEV₁ + exacerbácie + kvalita života + ...) (obrázok 3). Podobný prístup je už dávno vy-

užívaný v kardiológii napríklad pri kompozitnom ukazovateli MACE (nefatálny infarkt myokardu + nefatálna cievna mozgová príhoda + úmrtie z kardiovaskulárnych príčin). Roflumilast je dosiaľ jediným liekom vo farmakologickom manažmente CHOCHP, ktorému sa podarilo u liečených pacientov signifikantne znížiť riziko výskytu udalostí

MACE (až o 35 %). Hoci zlepšenie v jednotlivých zložkách MACE nedosiahlo štatistickú významnosť, kompozitný ukazovateľ pomohol objasniť terapeutickú hodnotu lieku pri komplexnejšom pohľade na viaceré riziká spojené s kardiovaskulárnym postihnutím (36).

Ako sa ukazuje, podobný kompozitný ukazovateľ máme už k dispozícii aj pre pacientov s CHOCHP. Tento ukazovateľ vychádza z hlavných cieľov dlhodobého manažmentu CHOCHP, ktoré spočívajú v dosiahnutí čo najlepšej kontroly ochorenia a redukcie rizík v budúcnosti. Tieto kritériá spĺňajú predovšetkým stabilizácia pľúcnych funkcií a kvality života a zabránenie prepuknutiu exacerbácie (obrázok 4). Kompozitný ukazovateľ klinicky významnej deteriorácie – CID („Clinically important deterioration“) pozostáva z troch klinicky dôležitých udalostí: poklesu pľúcnych funkcií (trough FEV₁ ≥ 100 ml oproti východiskovej hodnote) a/alebo zhoršenia kvality života (nárast celkového skóre dotazníka SGRQ ≥ 4 jednotky) a/alebo prepuknutia stredne ťažkej až ťažkej exacerbácie (obrázok 5). Pri post-hoc analýze 4 randomizovaných 24-týždňových klinických štúdií s paralelnými skupinami porovnávajúcich fixnú kombináciu umeklidínium/vilanterol 62,5/25 µg s monoterapiou LAMA pozorovali autori štúdie predĺženie času do prvej klinicky významnej deteriorácie až o 43 % v porovnaní s monoterapiou tiotropiom. Popri zlepšení na úrovni kompozitného ukazovateľa CID bola duálna bronchodilatácia účinnejšia, než LAMA aj v jeho jednotlivých komponentoch. Z redukcie rizika klinicky významnej deteriorácie profitovali pacienti prakticky vo všetkých podskupinách – napríklad pacienti so včasnou aj pokročilou CHOCHP a bez ohľadu na sprievodnú liečbu IKS (37).

Záver

CHOCHP je chronické, heterogénne, komplexné a progresívne ochorenie pľúc. Inhalačné bronchodilatanciá sú najdôležitejšou liekovou skupinou pri farmakologickom manažmente ochorenia. Súčasné parametre účinnosti a bezpečnosti kladené na inhalačné bronchodilatanciá najlepšie spĺňajú LAMA a LABA s 24-hodinovým trvaním účinku. Hromadia sa dôkazy o tom, že optimalizácia 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. V porovnaní s liečbou monokomponentmi preukázala duálna bronchodilatácia potenciál nielen v oblasti kontroly ochorenia, ale aj prevencie klinicky význam-

nej deteriorácie. V blízkej budúcnosti sa ďalej očakávajú dôkazy o modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia (spomalenie dlhodobého poklesu pľúcnych funkcií) a znížení mortality. Obidva ostatné ciele je však problematické zdokumentovať, pretože na tento účel sú potrebné dlhodobé, zodpovedajúcim spôsobom dizajnované, klinické štúdie v trvaní viacerých rokov. Napriek tomu sú v súčasnosti dostupné dôkazy o terapeutickú hodnotu duálnej bronchodilatácie postačujúce na rozsiahlu diskusiu o zmene zásad pri indikácii kombinovanej liečby LAMA/LABA u pacientov s CHOCHP.

Literatúra

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.
- Woodruff PG, Agustí A, Roche N, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015; 385: 1789–1798.
- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(Suppl 1): 1–16.
- Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157: XX.
- Turčáni P. Roflumilast a CHOPN. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 30–37.
- Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of Roflumilast in the COPD Frequent Exacerbator Phenotype. *Chest* 2013; 143: 1302–1311.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
- Cazzola M, Lopez-Campos JL, Puente-Maestu L. The MABA approach: a new option to improve bronchodilator therapy. *Eur Respir J* 2013; 42: 885–887.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2015. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> [18. 11. 2015].
- 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.
- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86–94.
- Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical Activity Is the Strongest Predictor of All-Cause Mortality in Patients With COPD. A Prospective Cohort Study. *Chest* 2011; 140: 331–342.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317–326.
- Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J COPD* 2012; 7: 729–741.

Tabuľka 1. Aktuálne odporúčania farmakologickej liečby CHOCHP podľa iniciatívy GOLD (9)

Pacient	Odporúčaná prvá voľba	Alternatívna voľba	Ďalšia možná liečba
A	SAMA p.p. alebo SABA p.p.	LAMA alebo LABA alebo SABA a SAMA	Teofylín
B	LAMA alebo LABA	LAMA a LABA	SABA a/alebo SAMA Teofylín
C	IKS + LABA alebo LAMA	LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄ alebo LABA a iPDE ₄	SABA a/alebo SAMA alebo Teofylín
D	IKS + LABA a/alebo LAMA	IKS + LABA a LAMA alebo IKS + LABA a iPDE ₄ alebo LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄	Karbocysteín alebo SABA a/alebo SAMA alebo Teofylín

LAMA – dlhodobé pôsobiace inhalačné anticholinergiká; LABA – dlhodobé pôsobiace β_2 -sympatomimetiká; SABA – krátkodobé pôsobiace β_2 -sympatomimetiká; SAMA – krátkodobé pôsobiace anticholinergiká; iPDE₄ – inhibitory fosfodiesterázy 4; IKS – inhalačné kortikosteroidy

- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term Safety and Efficacy of Indacaterol, a Long-Acting β_2 -Agonist, in Subjects With COPD. A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Chest* 2011; 140: 68–75.
- Jones PW, Mahler DA, Gale R, et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011; 105: 892–899.
- Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting β_2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharm Ther* 2012; 26: 256–264.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J COPD* 2014; 9: 697–714.
- Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014; 43: 72–81.
- Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 2007; doi:10.1016/j.rmed.2007.08.009.
- Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Evaluating lung function response to umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25mcg, UMEC 62.5mcg and VI 25mcg in COPD patients. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P291.
- Canverley PM, Burge PS, Spencer S, et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659–664.
- Singh D, Zhu ChQ, Sharma S, et al. Daily variation in lung function in COPD patients with combined albuterol and ipratropium: Results from a 4-week, randomized, crossover study. *Pulm Pharm Ther* 2015; 31: 85–91.
- 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.
- 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.
- Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 ug Therapy in COPD. A Randomized, Controlled Study. *Chest* 2014; 145: 981–991.
- 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.

- Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42: 636–646.
- French A, Balfe D, Mirocha JM, et al. The inspiratory capacity/total lung capacity ratio as a predictor of survival in an emphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10: 1305–1312.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- Bjerkedal T, Kristensen P, Selmer R. Life expectancy and cause of death in men examined at medical check-ups in 1964. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012; 132: 30–35.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176–2180.
- Jones PW, Donohue JF, Nedelman J, et al. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res* 2011; 12: 161–172.
- Donohue JF, Jones PW, Bartels Ch, et al. Relationship between change in trough FEV₁ and COPD patient outcomes: Pooled analysis of 23 clinical trials in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): P1013.
- White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD. *Chest* 2013; 144: 758–765.
- 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.
- Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax* 2014; 69: 857–864.

Článek přijat redakcí: 19. 11. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2016

MUDr. Štefan Laššán, PhD.

Klinika pneumologie a fúzeologie LF SZU a UN Bratislava,
Pľúcna jednotka intenzívnej starostlivosti
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
lassanstefan@outlook.com