

Michał Panek, Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Najnowsze leki stosowane w farmakoterapii wziewnej chorób obturacyjnych układu oddechowego

## Wprowadzenie

Perspektywy farmakologicznego leczenia chorób obturacyjnych układu oddechowego istotnie zmieniają się wraz z dynamicznym rozwojem biologii molekularnej i farmakologii klinicznej. Znajduje to odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych „Rozpoznanie i leczenie astmy u dorosłych według GINA” (*The Global Initiative for Asthma*) i w Raporcie GOLD („Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”; *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases*) [1–4]. Według nowych strategii postępowania głównym celem terapii astmy jest osiągnięcie kontroli choroby [1, 2, 4]. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) farmakoterapię stosuje się w celu redukcji objawów i ich łagodzenia. Szczególną uwagę GOLD zwraca na konieczność zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń, poprawę tolerancji wysiłku fizycznego, intensyfikację fizjoterapii oraz poprawę całościowego stanu zdrowia [3, 5]. Postęp badań naukowych i doświadczalnych oparty na lepszym poznaniu komórkowych i genetycznych uwarunkowań patomechanizmów chorób obturacyjnych umożliwił w ciągu ostatnich lat wprowadzenie do przewlekłej terapii kilku nowych substancji leczniczych. W niniejszym tekście omówiono je ze szczególnym uwzględnieniem klinicznych wskazó-

wek dla lekarzy w zakresie ogólnych zasad leczenia astmy i POChP.

## Omówienie leków

### Indakaterol

Indakaterol to  $\beta_2$ -mimetyk wziewny długo działający o czasie aktywności 24 godziny [5, 6]. Lek aktywuje receptory adrenergiczne  $\beta_2$  należące do nadrodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkami G. Prowadzi to do aktywacji cykazy adenylowej, co skutkuje wzrostem poziomu komórkowego cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan) i aktywacją kinaz białkowych. Kinazy PKA (rodzina kinazy białkowej A; *protein kinase A*) odpowiadają za zmniejszenie stężenia jonów wapnia oraz hamowanie fosforylacji lekkich łańcuchów miozyny. Prowadzi to do redukcji kurczliwości mięśni gładkich oskrzeli [7]. Indakaterol charakteryzuje się istotną i długo trwającą aktywnością zwiększającą najmniejsze wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV<sub>1</sub>) w porównaniu z placebo i salmeterolem [8]. W 52-tygodniowym badaniu klinicznym lek w dawce 300 g zapewniał znamiennej poprawę najmniejszych wartości FEV<sub>1</sub>, większą niż po podaniu placebo czy formoterolu [9]. Skuteczność indakaterolu porównano również z tiotropium.

W 12. tygodniu stosowania poprawa czynności płuc mierzona FEV<sub>1</sub> była porównywalna i co najmniej taka sama jak po długo działających lekach przeciwcholinergicznym (*long-acting muscarinic antagonists* – LAMA) [10]. Oceniono wpływ tego długo działającego β<sub>2</sub>-mimetyku wziewnego (*long-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists* – LABA) na jakość życia chorych na POChP. Indakaterol charakteryzuje się zmniejszeniem uczucia duszności, poprawą jakości życia związaną ze stanem zdrowia w porównaniu z salmeterolem czy tiotropium. Zmniejsza uczucie braku powietrza w porównaniu z formoterolem oraz zwiększa odsetek dni bez konieczności używania przez chorych leków ratunkowych [8–10]. W badaniach klinicznych wykazano, że lek poprawia tolerancję wysiłku i zwiększa pojemność wdechową pod koniec wysiłku [11].

Indakaterol stosuje się wziewnie raz na dobę, o stałej porze, u dorosłych chorych na POChP w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela [6].

Preparaty: Hirobriz Breezhaler 150 g, Hirobriz Breezhaler 300 g, Onbrez Breezhaler 150 g, Onbrez Breezhaler 300 g.

### Tiotropium

Tiotropium jest wybiórczym, długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych. Charakteryzuje się zbliżonym powinowactwem do różnych podtypów receptora, od M<sub>1</sub> do M<sub>5</sub>. W drogach oddechowych wiąże się odwracalnie i kompetycyjnie z podtypem M<sub>3</sub>. Na tym poziomie przeciwdziała cholinergicznemu wpływowi acetylocholiny. Tym samym powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych [6, 12, 13]. Ten LAMA istotnie poprawia czynność płuc w zakresie maksymalnej i najmniejszej FEV<sub>1</sub> w porównaniu z placebo, jako terapia dodana do leczenia podtrzymującego w astmie z użyciem wziewnego GKS i LABA. W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych na astmę tiotropium jako lek dodatkowy dodany do leczenia z zastosowaniem co najmniej wziewnego GKS i LABA zwiększał liczbę dni do wystąpienia pierwszego ciężkiego zaostrzenia choroby i liczbę dni do pierwszego epizodu pogorszenia kontroli astmy [13]. Wykazano również, że lek ten zmniejszał średnią liczbę ciężkich zaostrzeń astmy na pacjentorok oraz średnią liczbę epizodów pogorszenia astmy na pacjentorok [13]. Badania kliniczne przeprowadzone u chorych na POChP potwierdziły, że tiotropium zniżej poprawia wartości FEV<sub>1</sub> i natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC) w porównaniu z placebo w ciągu 30 minut

po podaniu pierwszej dawki [13]. Lek ten wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia choroby, zmniejsza natężenie odczuwanej duszności i ryzyko zaostrzenia POChP w porównaniu z placebo. Tiotropium zmniejsza również ryzyko konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu klinicznie ciężkiego zaostrzenia choroby podstawowej. U chorych na POChP w stadium zaawansowania od umiarkowanego do bardzo ciężkiego stosujących inne leki wziewne (β<sub>2</sub>-mimetyk wziewny szybko działający, GKS, metyloksantyny) dołączenie do terapii tiotropium zwiększało liczbę dni do wystąpienia pierwszego zaostrzenia i pierwszej hospitalizacji oraz zmniejszało średni wskaźnik częstości zaostrzeń na pacjentorok i częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia na pacjentorok w porównaniu z placebo. Warto nadmienić, że w odrębnej analizie dotyczącej zaostrzeń choroby podstawowej dozwolone było w badaniach klinicznych stosowanie LABA [13].

Lek jest wskazany w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela, łagodzącym objawy u chorych na POChP, a także w leczeniu skojarzonym astmy u dorosłych, którzy dotychczas byli leczeni wziewnym GKS (≥ 800 µg budesonidu/dobę lub równoważna dawka innego GKS) i LABA oraz u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu roku [6].

Preparat: Spiriva Respimat 2,5 g.

### Bromek glikopirionium

Bromek glikopirionium to długo działający antagonistą receptorów muskarynowych podawany drogą wziewną o szybkim początku działania. W badaniach *in vitro* wykazano, że glikopirionium cechuje się wyższą selektywnością wiązania receptorów M<sub>3</sub> w porównaniu z M<sub>2</sub> w stosunku do tiotropium. W praktyce nowy LAMA wykazuje szybszą dysocjację od receptorów M<sub>2</sub> niż od M<sub>3</sub> w porównaniu z tiotropium [6, 14]. Warto nadmienić, że receptory powyższe zlokalizowane w płucach są odpowiedzialne za skurcz oskrzeli i wydzielanie śluzu [14, 15]. Badania kliniczne przeprowadzone z udziałem chorych na POChP wykazały, że glikopirionium poprawia wartość FEV<sub>1</sub> w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych w 26-tygodniowych obserwacjach. Lek ten poprawiał również najmniejsze wartości FEV<sub>1</sub> w odniesieniu do placebo [16]. Glikopirionium charakteryzował się poprawą parametrów spirometrycznych, która była obserwowana w leczeniu otwartym z zastosowaniem tiotropium w porównaniu z placebo [17]. Ten nowy LAMA zniżej statystycznie wydłużał czas to-

lerancji wysiłku fizycznego i zmniejszał natężenie odczuwanej przez chorych duszności już od podania pierwszej dawki w stosunku do placebo [18]. Glikopironium przyczyniało się również do istotnej klinicznie poprawy jakości życia pacjentów zależnej od stanu zdrowia w porównaniu z placebo [16]. Skuteczność terapeutyczna w zakresie poprawy jakości życia była porównywalna z poprawą po leczeniu otwartym z zastosowaniem tiotropium w korelacji do placebo [17]. Lek ten wydłużał aż o 31% czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP (od umiarkowanego do bardzo ciężkiego), zmniejszał ryzyko ciężkich zaostrzeń i odsetek hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby podstawowej w badaniach kontrolowanych placebo [16].

Glikopironium stosuje się wziewnie raz na dobę, o stałej porze, w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela w celu zmniejszenia nasilenia objawów u dorosłych chorych na POChP [6].

Preparat: Seebri Breezhaler 44 g.

### Bromek umeklidynium

Bromek umeklidynium to długo działający, wziewny antagonist receptorów muskarynowych będący pochodną chinolidyny. Lek wykazuje działanie przeciwcholinergiczne wobec różnych podtypów receptora muskarynowego, ale mechanizm rozszerzający oskrzela opiera się głównie na kompetywnym hamowaniu wiązania acetylocholiny do receptorów muskarynowych zlokalizowanych w mięśniach gładkich oskrzeli. Umeklidynium cechuje się odwracalnością wiązania z podtypem M<sub>3</sub> receptora muskarynowego *in vitro* i długim okresem działania *in vitro* [19]. W 12- i 24-tygodniowych badaniach klinicznych lek wykazywał zdolność do poprawy parametrów spirometrycznych, tzw. *trough* FEV<sub>1</sub> (zmiana FEV<sub>1</sub> od wartości początkowej) w porównaniu z placebo. Skuteczność działania była widoczna już w pierwszym dniu terapii i utrzymywała się długo, odpowiednio 12 i 24 tygodnie. Wykazano, że umeklidynium skutecznie i istotnie statystycznie poprawia średnią ważoną wartość FEV<sub>1</sub> w okresie 0–6 godzin po podaniu pierwszej dawki leku w 12. i 24. tygodniu terapii w odniesieniu do placebo [19]. Badano wpływ leku na poziom duszności odczuwanej przez chorych na POChP za pomocą przejściowego indeksu duszności TDI (ang. *Transition Dyspnea Index*) w 12. i 24. tygodniu terapii. Wykazano, że umeklidynium nie zmniejszało natężenia duszności po 12 tygodniach podawania ( $p = 0,05$ ), ale już w 24. tygodniu spadek subiektywnego uczucia braku powietrza był istotny klinicznie i statystycznie

( $p < 0,001$ ). Zweryfikowano wpływ nowego LAMA na jakość życia pacjentów z POChP uwarunkowaną stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Lek ten wpływał na poprawę jakości życia wg SGRQ w 12. i 24. tygodniu terapii, ale obserwowano jego większą skuteczność wraz z długością stosowania ( $-4,69$  jednostki,  $p < 0,001$  w badaniu 24-tygodniowym) w porównaniu z placebo. Umeklidynium zmniejszało ryzyko wystąpienia zaostrzeń POChP w porównaniu z placebo z 13,7% do 8,9% [19]. Terapia chorych na POChP z zastosowaniem tego leku wiązała się ze zmniejszeniem konieczności stosowania leku doraźnego i wydłużała okres (odsetek dni) bez konieczności stosowania leku ratunkowego w porównaniu z placebo, co wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym. Podobnych obserwacji nie potwierdzono natomiast w 24-tygodniowych badaniach klinicznych [19].

Lek stosuje się wziewnie raz na dobę, o stałej porze, u dorosłych pacjentów z POChP w terapii podtrzymującej leczenie rozszerzające oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby podstawowej [19].

Preparat: Incruse Ellipta 62,5 g.

### Bromek akolidynium

Bromek akolidynium to wziewny, selektywny i kompetywny antagonist receptorów muskarynowych. Cechuje się bardzo silnym powinowactwem do receptorów M<sub>3</sub>, sześciokrotnie większym niż do M<sub>2</sub>. Akolidynium odznacza się silnym oddziaływaniem z receptorami muskarynowymi, podobnym do tiotropium i kilkakrotnie wyższym niż ipratropium [20, 21]. Klinicznie przejawia się to propagacją działania leku na M<sub>3</sub> (rozkurcz mięśni gładkich w oskrzelach) i dobrym profilem tolerancji wobec M<sub>2</sub> (bezpieczeństwo kardiologiczne) [20]. Lek ma silne działanie rozszerzające oskrzela u chorych na POChP, co potwierdziły wielomiesięczne badania kliniczne. Akolidynium podawane 2 razy na dobę istotnie statystycznie poprawiało średnie wartości FEV<sub>1</sub> już od pierwszej doby po podaniu i efekt ten utrzymywał się przez 3 i 6 miesięcy podczas leczenia (badanie kontrolowane placebo) [22]. Potwierdzono skuteczność kliniczną leku w redukcji objawów POChP. Lek zmniejszał uczucie duszności mierzone za pomocą skali TDI, zarówno wyrażone jako odsetek procentowy pacjentów, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (*minimal clinically important difference* – MCID), jak i średnia zmiana względem stanu przed rozpoczęciem leczenia względem

placebo. Aklidynium wpływało również na poprawę jakości życia wyrażoną w kwestionariuszu SGRQ za pomocą uzyskanej zmiany MCID oraz oceny średniej zmiany względem stanu przed rozpoczęciem leczenia w 6-miesięcznym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo [22]. Chorzy leczeni za pomocą tego preparatu referowali zmniejszenie takich objawów, jak duszność, kaszel i wydzielanie płwociny, zarówno nad ranem, jak i w nocy. Lek ten zmniejszał zapotrzebowanie na preparaty doraźne (ratunkowe) w porównaniu z placebo [22]. Zbiorcze analizy statystyczne 3- i 6-miesięcznych badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazały, że podawanie aklidynium dwa razy na dobę zmniejsza wskaźnik ryzyka wystąpienia umiarkowanego lub poważnego zaostrzenia objawów POChP, to znaczy takiego, które wymaga stosowania antybiotykoterapii, glikokortykosteroidoterapii albo też skutkuje hospitalizacją pacjenta [22]. Badania nad tolerancją wysiłku wykazały, że ten nowy LAMA zwiększa czas dobrej aktywności fizycznej, zmniejsza hiperinflację płuc w spoczynku, poprawia pojemność wdechową i zmniejsza duszność podczas wysiłku w porównaniu z placebo [22].

Lek stosuje się wziewnie dwa razy na dobę u dorosłych chorych na POChP w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby podstawowej [22].

Preparat: Bretaris Genuair 322 g.

### Indakaterol + glikopironium

Indakaterol + glikopironium to preparat złożony składający się z ultradługo działającego LABA i nowego leku antycholinergicznego (LAMA). Połączenie dwóch substancji leczniczych (opisanych szczegółowo powyżej) w jednym preparacie charakteryzuje się szybkim początkiem działania, już do 5 minut po podaniu, a efekt utrzymuje się przez kolejne 24 godziny [23]. To skojarzenie LABA z LAMA wykazuje silne, istotne klinicznie i znamienne statystycznie działanie rozszerzające oskrzela mierzone jako średnia zmiana FEV<sub>1</sub> w pomiarach seryjnych w ciągu 24 godzin po 26 tygodniach terapii w porównaniu z podawanymi w monoterapii: indakaterolem, glikopironium czy tiotropium. Preparat złożony zachowywał wrażliwość na swoje składniki w miarę upływu czasu leczenia wziewnego w stosunku do placebo, indakaterolu albo glikopironium [23]. Liczne badania kliniczne wskazują na istotną poprawę parametrów czynnościowych płuc. Warto zwrócić uwagę na wpływ preparatu na wartość *trough* FEV<sub>1</sub> w okresie najslabszego działania leku w ciągu doby.

Produkt leczniczy zwiększał wartość FEV<sub>1</sub> o 200 ml w porównaniu z placebo po 26 tygodniach trwania terapii i odznaczał się istotną statystycznie poprawą tychże wartości w porównaniu z każdym ze składników podawanych pojedynczo, jak również w odniesieniu do tiotropium. Średnie wartości FEV<sub>1</sub> były większe również w porównaniu z terapią z użyciem flutykazonu z salmeterolem w 26. tygodniu trwania badania klinicznego i w 52. tygodniu w porównaniu z placebo [23]. Produkt leczniczy zmniejszał uczucie duszności u chorych na POChP oceniane za pomocą wskaźnika TDI. Skojarzenie LABA z LAMA zmniejszało istotnie nasilenie duszności w porównaniu z placebo, tiotropium i flutykazonem z salmeterolem w 26. tygodniu terapii. Wykazano również poprawę jakości życia pacjentów związaną z chorobą ocenianą za pomocą kwestionariusza SGRQ. Uzyskano zmniejszenie wartości SGRQ u chorych na POChP w porównaniu z placebo ( $-3,01$ ;  $p = 0,002$ ), tiotropium ( $-2,13$ ;  $p = 0,009$ ), indakaterolem (zmniejszenie całkowitego wyniku o  $-1,09$ ) i glikopironium (zmniejszenie całkowitego wyniku o  $-1,09$ ) po 26 tygodniach trwania badania klinicznego [23]. Produkt leczniczy powodował zwiększenie odsetka dni, w trakcie których chorzy mogli wykonywać codzienne, zwykłe czynności domowe. Uzyskano poprawę u osób stosujących preparat złożony o 8,45% ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z tiotropium w 26. tygodniu leczenia. Natomiast po 64 tygodniach poprawa ta wynosiła względem glikopironium 1,95% ( $p = 0,175$ ) i względem tiotropium 4,96% ( $p = 0,001$ ). Preparat złożony LABA i LAMA zmniejszał ryzyko wystąpienia umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu roku o 12% w stosunku do glikopironium ( $p = 0,038$ ) oraz o 10% w kontroli do tiotropium ( $p = 0,096$ ). Podczas 26 tygodni leczenia obserwowano zmniejszenie konieczności stosowania przez chorych leków doraźnych (ratunkowych) o 0,96 wziewów/dobę ( $p < 0,001$ ) w stosunku do placebo, o 0,54 wziewów/dobę ( $p < 0,001$ ) w odniesieniu do tiotropium oraz o 0,39 wziewów/dobę ( $p = 0,019$ ) w porównaniu z flutykazonem z salmeterolem [23]. Badania kliniczne wykazały, że produkt leczniczy wydłuża czas trwania wysiłku fizycznego, poprawia jego tolerancję oraz zmniejsza poranną, dynamiczną hiperinflację płuc już od podania pierwszej dawki.

Lek stosuje się jeden raz na dobę, o stałej porze, w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela u dorosłych pacjentów z POChP w celu łagodzenia objawów choroby podstawowej [23].

Preparat: Ultibro Breezhaler 85 g/43 g.

## Umeklidynium + wilanterol

Umeklidynium + wilanterol to preparat złożony składający się z nowego, długo działającego LAMA i nowego, silnego, długo działającego agonisty receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Wilanterol jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego, a swoje działanie wewnątrzkomórkowe wywiera poprzez pobudzenie cykazy adenylowej katalizującej przekształcenie ATP (adenozyno-5'-trifosforan) do cAMP, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli [6]. Ponadto zmniejsza pobudzenie komórek wczesnej fazy reakcji alergicznej, głównie mastocytów, i hamuje wydzielanie z nich mediatorów reakcji zapalnej [6]. Preparat łączony LAMA z LABA zwiększa średnią zmianę wartości  $FEV_1$  o 167 ml względem placebo ( $p < 0,001$ ; MCID 100 ml) [24]. Zapewniał klinicznie istotną poprawę czynności płuc w czasie 24 godzin po inhalacji raz na dobę, która była widoczna już po 15 minutach od pierwszego podania leku [24]. W 6-miesięcznym badaniu klinicznym produkt leczniczy powodował istotną statystycznie poprawę wartości *trough*  $FEV_1$  (statystycznie istotną poprawę  $FEV_1$  od wartości początkowej) względem placebo i każdego ze składników stosowanych w monoterapii. Również znamienne klinicznie i statystycznie wyższe wartości *trough*  $FEV_1$  obserwowano w badaniach porównujących skojarzenie umeklidynium i wilanterolu z tiotropium. Co ważne, w kolejnych miesiącach podawania leku nie stwierdzono osłabienia siły działania preparatu złożonego na objawy POChP [25]. Umeklidynium z wilanterolem powodował istotną poprawę kliniczną wyrażoną znamiennością statystyczną w zakresie redukcji duszności mierzonej za pomocą TDI w 24. tygodniu trwania badania klinicznego w porównaniu z placebo. Natomiast poprawa wskaźnika TDI względem podawanych w monoterapii tiotropium, umeklidynium czy wilanterolu nie była istotna statystycznie. U chorych na POChP obserwowano wpływ produktu leczniczego na MCID definiowany jako zmiana przejściowego indeksu duszności o 1 jednostkę w 24. tygodniu badania klinicznego (wzrost o 58%) w porównaniu z placebo (41%), umeklidynium (53%) i wilanterolem (51%). Wykazano również wpływ preparatu łączonego na jakość życia pacjentów związaną z POChP. Obserwowano, że umeklidynium z wilanterolem zmniejszała łączny wynik SGRQ względem placebo [-5,51; (-7,88; -3,13);  $p < 0,001$ ] i tiotropium [-2,10; (-3,61; -0,59);  $p = 0,006$ ]. Należy dodać, że przeprowadzono 3 badania porównujące wpływ leku złożonego i tiotropium na jakość życia chorych uwarunko-

waną stanem zdrowia. Poprawę tejże jakości życia stwierdzono tylko w jednym z 3 badań [25]. Odsetek chorych na POChP, u których wystąpiła poprawa jakości życia opisana przez MCID, definiowana jako zmniejszenie o 4 jednostki od wartości początkowej SGRQ po umeklidynium z wilanterolem, wyniósł 49% w porównaniu z placebo (34%). Wartości te wyniosły odpowiednio 44% dla umeklidynium i 48% dla wilanterolu. Produkt leczniczy zmniejszała konieczność stosowania leku ratunkowego (doraźnego) względem placebo, umeklidynium i tiotropium (2 z 3 badań klinicznych). Nie wykazano już takiej istotności statystycznej dla porównań z samym wilanterolem. W 6-miesięcznych badaniach klinicznych stwierdzono, że umeklidynium z wilanterolem zwiększała odsetek dni bez konieczności używania leku doraźnego względem tiotropium. Ze względu na fakt, że w tych analizach statystycznych zastosowano procedurę krokową, nie można na ich podstawie wnioskować na temat istotności. Lek złożony zmniejszała ryzyko wystąpienia zaostrzeń POChP względem placebo o 50% i odpowiednio w porównaniu z umeklidynium o 20% i wilanterolem o 30%. Badania z zastosowaniem tiotropium przyniosły rozbieżne wyniki. Analizy wpływu tego leku na czas dobrej tolerancji wysiłku w porównaniu z placebo oceniany za pomocą wytrzymałościowego, wahadłowego testu chodu (*endurance shuttle walk test* – ESWT) dostarczyły różnych wyników. W jednym badaniu klinicznym obserwowano poprawę w zakresie ESWT, w drugim zaś nie [25].

Lek złożony stosuje się wziewnie raz na dobę, o stałej porze, u dorosłych pacjentów z POChP w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela w celu łagodzenia dolegliwości wynikających z choroby podstawowej [6, 25].

Preparat: Anoro 55 g/22 g.

## Flutykazon + wilanterol

Preparat złożony flutykazon + wilanterol zawiera wziewny GKS i nowy LABA (opisany powyżej). Flutykazon jest wziewnym, fluorowanym glikokortykosteroidem o sile działania porównywalnej z triamcynolonem i flucynolonem. Ma działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwświądowe i zwężające naczynia. Zmniejsza liczbę eozynofili i bazofili w drogach oddechowych [6]. Po połączeniu ze swoim receptorem wziewny GKS wnika do jądra komórkowego, gdzie reguluje ekspresję wielu genów w mechanizmie genomowym: transaktywacji, *cis*-represji i *trans*-represji. Prowadzi to do zwiększenia syntezy białek o charakterze

przeciwzapalnym i ogranicza translację protein prozapalnych [7]. Wziewne GKS oddziałują również w mechanizmach niegenomowych, wpływając na napięcie ściany naczyń krwionośnych oskrzeli, regulację napięcia mięśniówki dróg oddechowych, zmniejszenie wydzielania chlorków przez nabłonek oskrzeli i zahamowanie sekrecji kwasu arachidonowego (duże dawki) [7]. Preparat leczniczy stosuje się zarówno u chorych na astmę, jak i u pacjentów z POChP [26]. Badania kliniczne przeprowadzono dla wyższych i niższych dawek preparatu. W grupie chorych na astmę wykazano, że furoinian flutykazonu (FF) z wilanterolem (VI) 184 g/22 g stosowany raz na dobę vs FF 184 g raz na dobę zwiększał istotnie statystycznie wartość *trough* FEV<sub>1</sub>, średnią ważoną serii FEV<sub>1</sub>, wartość szczytowego porannego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (AM PEF) i wartość szczytowego wieczornego przepływu wydechowego w stosunku do wartości początkowej (PM PEF). Następnie badano korelację FF/VI 184 g/22 g raz na dobę vs propionian flutykazonu (FP) 500 g dwa razy na dobę. Po leku złożonym stwierdzono istotny statystycznie wzrost wartości *trough* FEV<sub>1</sub> średniej ważonej serii FEV<sub>1</sub>, AM PEF i PM PEF. Analizowano działanie preparatu złożonego w niższych dawkach FF/VI 92 g/2 g raz na dobę vs FF 92 g raz na dobę. Nie wykazano znamienych wzrostów dla wartości *trough* FEV<sub>1</sub> oraz dla średniej ważonej serii FEV<sub>1</sub>. Stwierdzono tylko zwiększenie wartości porannych i wieczornych PEF. Badania kontrolowano również placebo. Preparat FF/VI 92 g/22 g raz na dobę vs placebo raz na dobę zwiększał istotnie statystycznie wartość *trough* FEV<sub>1</sub>, średnią ważoną serii FEV<sub>1</sub>, wartość AM PEF i wartość PM PEF [26]. Poddano analizie wpływ FF/VI na częstość zaostrzeń astmy. Wykazano, że FF/VI 92 g/22 g raz na dobę vs FF 92 g raz na dobę zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko zaostrzenia choroby. Rozszerzające oskrzela działanie preparatu łączonego utrzymywało się przez cały okres leczenia pacjentów, tj. rok. Chorzy stale leczeni FF/VI 92 g/22 g w porównaniu z FF 92 g uzyskali poprawę wartości *trough* FEV<sub>1</sub> od 83 ml do 95 ml w czterech punktach czasowych badania klinicznego (12, 36, 52 i punkt końcowy). Ci sami pacjenci uzyskali lepszy stopień kontroli astmy (Kwestionariusz kontroli astmy, *Asthma Control Questionnaire* – ACQ7  $\leq 0,75$ ). Odpowiednio dla grupy leczonej FF/VI 92 g/22 g wynosił on 44% i dla FF 92 g – 36% [26]. Warto zaznaczyć, że w 24-tygodniowym badaniu klinicznym wykazano dla porównania FF/VI 92 g/22 g raz na dobę vs salmeterol (S)/FP 50 g/250 g dwa razy

na dobę poprawę średniej ważonej wartości FEV<sub>1</sub> i *trough* FEV<sub>1</sub> dla obydwu grup, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic między powyższymi ramionami analizy. Chorych na astmę poddawano również prowokacji wziewnym alergenem w celu zbadania wpływu nowego preparatu leczniczego na stopień obturacji oskrzeli. Największe działanie ochronne we wczesnej fazie reakcji alergicznej oceniane za pomocą serii pomiarów FEV<sub>1</sub> obserwowano u chorych otrzymujących FF/VI w porównaniu z leczonymi tylko za pomocą FF czy VI. Kombinacja FF/VI 92 g/22 g zapewniała największą protekcję przed wystąpieniem u astmatyków nadreaktywności oskrzeli spowodowanej alergenem [26]. Seria badań klinicznych z udziałem chorych na POChP wykazała, że FF/VI 92 g/22 g powodował zwiększenie skorygowanej wartości *trough* FEV<sub>1</sub> o 129 ml w porównaniu z samym VI (83 ml) w porównaniu z placebo. Badania kliniczne wykazały, że FF/VI w dawce 184 g/22 g zmniejsza roczną częstość występowania umiarkowanych do ciężkich zaostrzeń POChP w porównaniu z samym VI. Zintegrowana analiza statystyczna danych z dwóch badań klinicznych wykazała, że FF/VI 92 g/22 g zwiększa istotnie statystycznie wartość *trough* FEV<sub>1</sub> w porównaniu z VI w monoterapii (42 ml, 95% CI: 19–64 ml,  $p < 0,001$ ) [26]. Rozszerzające oskrzela działanie nowego preparatu złożonego utrzymywało się u pacjentów w ciągu całego okresu terapii (rok). Chorzy na POChP z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej, którzy stosowali FF/VI 92 g/22 g, mieli znacząco statystycznie mniej zaostrzeń w ciągu roku (zmniejszenie o 30%) w stosunku do pacjentów przyjmujących tylko VI [26]. Porównano wpływ terapii FF/VI 92 g/22 g raz na dobę vs S/FP 50 g/500 g dwa razy na dobę. Skorygowana średnia zmiany leczenia dla wartości *trough* FEV<sub>1</sub> między grupami wynosiła 22 ml i nie była istotna statystycznie [26]. Lek podaje się wziewnie jeden raz na dobę, o tej samej porze [6]. Lek złożony zalecany jest w astmie do leczenia dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i powyżej, którzy wymagają jednoczesnego stosowania wziewnego GKS i LABA w przypadku nieosiągnięcia wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania wziewnego GKS i wziewnego  $\beta_2$ -mimetyku krótko działającego (*short-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists* – SABA) doraźnie [26]. Produkt leczniczy jest zalecany w terapii chorych na POChP z FEV<sub>1</sub> < 70% wartości należytnej (po SABA) z zaostrzeniami choroby podstawowej w wywiadzie pomimo systematycznego leczenia preparatami rozszerzającymi oskrzela [26].

Preparat: Relvar Ellipta 92 g/22 g, Relvar Ellipta 184 g/22 g, Breo Ellipta 200 g/25 g.

### Podsumowanie

Nowe leki wziewne, LABA, LAMA i ich postacie złożone wpisują się w najnowsze schematy leczenia pacjentów z chorobami obturacyjnymi płuc. Są to produkty lecznicze o dobrze udokumentowanej skuteczności działania w licznych badaniach klinicznych. Charakteryzują się przy tym dużą selektywnością i wybiórczością wobec receptorów, na które działają w układzie oddechowym. Zachowują przy tym długi okres działania (nie zaobserwowano oznak tachyfilaksji) i pożądany profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami wziewnymi od lat dostępnymi dla pacjentów. Nie wpływają istotnie na układ sercowo-naczyniowy, a częstość działań niepożądanych jest zbliżona do placebo [27]. Bez wątplenia najnowsze leki przyczyniają się do złagodzenia objawów chorobowych, zmniejszają częstość zaostrzeń i poprawiają tolerancję wysiłku. Według dostępnych danych źródłowych można stwierdzić, że nowe leki są dobrze tolerowane i zachowują podobny profil skuteczności terapeutycznej do pozostałych preparatów LABA i LAMA [27].

### Piśmiennictwo

1. <http://www.ginasthma.org>
2. Gajewski P, Mejza F, Niżankowska-Mogilnicka E. Rozpoznanie i leczenie astmy u dorosłych. Podsumowanie wytycznych GINA 2014. *Med Prakt* 2014; 9.
3. <http://www.goldcopd.com>
4. O'Byrne P. New treatment approaches for asthma. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 11-13.
5. Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015.
6. Index Leków. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015. <http://indeks.mp.pl/leki>
7. Fal M. Alergia, choroby alergiczne, astma. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011.
8. Kornmann O, Dahl R, Centanni S i wsp.; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273-279.
9. Dahl R, Chung KF, Buhl R i wsp.; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) study investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473-479.
10. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C i wsp.; INTENSITY study investigators. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 797-803.
11. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W i wsp.; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1030-1036.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respi-mat SPC-2013-05-16 Nr 16125.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Spiriva Respi-mat SPC-2014-08 Nr 16125.
14. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J i wsp. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 520-528.
15. Beeh KM, Welte T, Buhl R. Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002; 69: 372-379.
16. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA i wsp. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 2011; 12: 156.
17. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N i wsp. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114.
18. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 503-513.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Incrusse Ellipta SPC-2015-04-23.
20. Kuna P, Batura-Gabryel H, Fal A i wsp. Acridinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases – statement of interdisciplinary working group. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82 (supl. 3): 1-10.
21. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I i wsp. Characterization of acridinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 740-751.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bretaris Genuair 322 g proszek do inhalacji. EU/1/12/781/001, EU/1/12/781/002, EU/1/12/781/003.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultibro Breezhaler 85 mikrogramów/43 mikrogramy proszek do inhalacji w kapsułkach twardych. EU/1/13/862/001-006.
24. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S i wsp. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1538-1546.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Anoro 55 mikrogramów/22 mikrogramy, proszek do inhalacji. EU/1/14/898/001, EU/1/14/898/002.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relvar Ellipta 92 mikrogramy/22 mikrogramy proszek do inhalacji, podzielony. EU/1/13/886/001, EU/1/13/886/002, EU/1/13/886/003.
27. Panek M, Kuna P. Najnowsze perspektywy leczenia farmakologicznego astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Terapia* 2015; 9: 15-22.

### Adres do korespondencji:

prof. Piotr Kuna  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
ul. Kopcińskiego 22  
90-153 Łódź  
tel. +48 42 677 69 51  
e-mail: joanna.molinska@umed.lodz.pl