

Michał Rogacki¹, Szczepan Cofta²

¹NZOZ Alergo-Med Specjalistyczna Przychodnia Lekarska, Poznań

²Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Miejsce złożonych leków rozszerzających oskrzela LAMA/LABA w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

The place of combined bronchodilators LAMA/LABA in chronic obstructive lung disease therapy

Streszczenie

W artykule opisano znaczenie stosowania leków łączących długo działających antagonistów receptorów muskarynowych z długo działającymi agonistami receptorów beta 2 (*long-acting antimuscarinic/long-acting beta₂-agonists* – LAMA/LABA) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Przedstawiono krótką charakterystykę choroby oraz jej epidemiologię. Omówiono podstawy działania leków z grupy LAMA/LABA. Na podstawie zaleceń GOLD 2017 określono wskazania do leczenia tymi preparatami. Przytoczono badania porównujące leczenie LAMA/LABA z monoterapią LAMA lub LABA. Wymieniono różne preparaty łączone wraz z badaniami oceniającymi ich skuteczność. Wyszczególniono trudności dla pacjentów związane z inhalacją leków. Leki LAMA/LABA zostały opisane z perspektywy medycyny opartej na fenotypowaniu chorych oraz personalizacji leczenia. Wyciągnięto wnioski dotyczące ewentualnej dodatkowej terapii wziewnymi glikokortykosteroidami (*inhaled corticosteroid* – ICS) oraz przyszłości tej grupy leków.

Słowa kluczowe

przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), LAMA/LABA, leki rozszerzające oskrzela, leczenie POChP, GOLD 2017, nebulizacja, fenotypowanie w medycynie, leki wziewne

Abstract

The article describes the importance of using drugs that combine long-acting muscarinic receptor antagonists with long-acting beta₂-agonists (LAMA/LABA) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A brief description of the disease and its epidemiology are presented. The mechanism of LAMA/LABA drugs are discussed. Based on the recommendations of GOLD 2017, indications for treatment with these bronchodilators were defined. The studies comparing the LAMA/LABA treatment with the LAMA or LABA monotherapy were cited. Various combinations have been listed together with clinical tests assessing their effectiveness. The article lists the difficulties for patients associated with drug inhalation. LAMA/LABA drugs are described from the perspective of medicine based on phenotyping patients and personalisation of treatment. Conclusions regarding possible additional therapy with inhaled corticosteroids (ICS) and the future of this group of drugs are presented.

Key words

chronic obstructive lung disease (COPD), LAMA/LABA, bronchodilators, COPD therapy, GOLD 2017, nebulisation, phenotyping in medicine, inhaled drugs

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to schorzenie polegające na niecałkowicie odwracalnym zmniejszeniu przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wśród czynników prowokujących powstawanie POChP przez odpowiedź zapalną należy wymienić przede wszystkim dym tytoniowy, ale także szkodliwe pyły i gazy [1]. Więcej niż 90% zgonów z powodu POChP ma miejsce w słabo i średnio ekonomicznie rozwiniętych państwach. Liczba przypadków POChP w najbliższych latach zwiększy się z powodu większej liczby palaczy tytoniu, ale także z powodu dłuższej średniej życia w wielu krajach.

Wielu przypadkom POChP można zapobiec poprzez zaprzestanie palenia. Bardzo ważne jest więc podejmowanie nieustannych działań uświadamiających społeczeństwo o jego szkodliwości. Z uwagi na rozpowszechnienie choroba stanowi poważny problem zdrowotny oraz pochłania znaczne koszty systemów opieki zdrowotnej poszczególnych państw. Jest czwartą najczęstszą przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) prognozuje, że w 2020 r. stanie się piątą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Przewlekła obturacyjna choroba płuc nie jest w pełni wyleczalna, lecz właściwy dobór leków może zmniejszyć objawy, poprawić jakość życia oraz zmniejszyć ryzyko zgonu [2]. Bardzo ważne jest zatem odpowiednie leczenie już rozpoznanej choroby.

U pacjentów obserwuje się ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, nadprodukcję śluzu i rozdęcie płuc [3]. Zmiany te prowadzą do ograniczenia przepływu przez drogi oddechowe, powstania pułapki powietrznej oraz rozedmy. Rozdęcie płuc jest niezależnym wskaźnikiem śmiertelności u chorych na POChP [4]. Właściwa terapia lekami rozszerzającymi oskrzela może zatrzymać postęp choroby, zniwelować duszność i poprawić tolerancję wysiłku.

Spirometria jest podstawową metodą diagnostyczną potwierdzającą obturację, niezbędną do rozpoznania schorzenia. Równie istotny w kwalifikacji pacjenta do odpowiedniego leczenia jest *COPD Assessment Test* (CAT), który dzieli pacjentów na cztery grupy na podstawie objawów, uczucia duszności oraz ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Duszność jest opisywana za pomocą zmodyfikowanej skali nasilenia duszności *Medical Research Council*. Ryzyko zaostrzeń jest określane na podstawie ich liczby w poprzednim roku i wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [5].

Wziewne leki rozszerzające oskrzela są podstawowymi lekami stosowanymi w POChP. Pozostałe

możliwości terapeutyczne, oprócz najważniejszego działania – zaprzestania palenia – to rehabilitacja oddechowa, szczepienia profilaktyczne, u części pacjentów stosowanie wziewnych kortykosteroidów (*inhaled corticosteroid* – ICS), inhibitorów fosfodiesterazy 4, makrolidów oraz tlenoterapia w przypadku niewydolności oddechowej. Chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc oraz przeszczep są metodami leczenia u wybranych pacjentów, u których choroba ma ciężki przebieg. Szczególnie ostatnie lata przyniosły odważniejsze stosowanie transplantacji jako integralnego elementu postępowania [5, 6].

Ważnym etapem rozwoju farmakoterapii schorzeń obturacyjnych było wprowadzenie krótko działających leków rozszerzających oskrzela w mechanizmie beta₂-agonistycznym (*short-acting beta₂-agonists* – SABA) oraz parasympatykolitycznym (*short-acting muscarinic antagonists* – SAMA). W grupie SABA należy wymienić salbutamol, fenoterol i terbutalinę, w grupie SAMA – bromek ipratropium oraz bromek oksytropium. Przez wiele lat stanowiły one podstawę leczenia rozszerzającego oskrzela.

Przełomem ostatnich lat w leczeniu POChP jest stosowanie wziewnych długo działających agonistów receptorów beta 2 (*long-acting beta₂-agonists* – LABA) oraz długo działających antagonistów receptorów muskarynowych (*long-acting antimuscarinic* – LAMA), które można podawać pacjentowi zarówno osobno, jak i połączone w jednym leku [7]. W wielu badaniach z randomizacją udowodniono większą poprawę funkcji płuc oraz znacznie mniejsze zmniejszenie dokuczliwych objawów (w tym zmniejszenie częstotliwości zaostrzeń) w grupie pacjentów stosujących preparaty łączone LAMA/LABA w porównaniu z grupą pacjentów leczonych tylko LAMA lub tylko LABA [8].

Długo działające leki antycholinergiczne – LAMA

Leki antycholinergiczne (zwane także parasympatykolitycznymi, antycholinergicznymi lub antymuskarynowymi) to substancje będące antagonistami receptorów muskarynowych M₁, M₂, M₃, takie jak bromek tiotropium, ipratropium, glikopironium oraz umeklidynium. Receptory dla nich są zlokalizowane na gruczołach podśluzówkowych oraz mięśniach gładkich oskrzeli. Ich stymulacja prowadzi do skurczu mięśni gładkich dróg oddechowych i wydzielania śluzu. Receptor M₃, gdy jest zablokowany, znosi toniczne, spoczynkowe napięcie cholinergiczne. Dochodzi wówczas do rozszerzenia oskrzeli poprzez pociąganie ich ścian na zewnątrz

przez włókna sprężyste miąższu płuc. Rozszerzenie oskrzeli następuje również na skutek zmniejszenia wyzwalania mechanizmów zapalenia przez zakończenia podśluzówkowych nerwów czuciowych. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: suchość w jamie ustnej, metaliczny smak w ustach oraz możliwy atak jaskry przy stosowaniu dużych dawek antycholinergików w nebulizacji [9].

Długo działające beta₂-mimetyki wziewne – LABA

Długo działające beta₂-mimetyki pobudzają receptory adrenergiczne typu beta 2. Rozkurczają mięśnie gładkie oskrzeli i zapobiegają ich skurczowi. Usuwiają doraźny, reaktywny skurcz mięśni gładkich lub mu zapobiegają. Odmienny jest więc efekt działania tych leków w porównaniu z lekami cholinolitycznymi, które wpływają głównie na stałe, toniczne napięcie mięśni gładkich. Beta₂-mimetyki blokują cyklazę adenylową, powodując zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP (*adenosine monophosphate*) w komórkach docelowych. Ponadto poprawie ulega transport śluzowo-rzęskowy oraz zwiększa się dostępność białka wiążącego glikokortykosteroidy. Najczęstsze działania niepożądane to tachykardia zatokowa, drżenie mięśniowe oraz hipokaliemia [9].

Miejsce LAMA/LABA w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

W 2017 r. Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), modyfikując wytyczne, umieściła leki LAMA/LABA przed wziewnymi glikokortykosteroidami (*inhaled corticosteroid – ICS*) w terapii opartej na gradacji objawów klinicznych (kwestionariusz CAT) oraz częstości zaostreżeń.

Preferowaną terapią, przed SABA, stało się połączenie LAMA/LABA, poza sytuacjami, gdy pacjent ma tylko okazjonalną duszność. Leki LAMA/LABA zmniejszają dokuczliwość objawów i częstość hospitalizacji z powodu zaostreżeń w porównaniu z lekami rozszerzającymi oskrzela w monoterapii lub w skojarzeniu z ICS. Dodanie ICS do LABA nie zmniejsza liczby zaostreżeń. Leczenie powinno się rozpoczynać od włączenia LAMA/LABA przed ewentualną modyfikacją ICS/LABA albo LAMA/LABA/ICS [10].

Feldman i wsp. przeprowadzili pierwsze bezpośrednie badanie porównujące dwa wziewne leki LAMA/LABA: umeklidynium/wilanterol (UMEC/VI) oraz tio-

tropium/olodaterol (TIO/OLO). Przebadano grupę 443 osób w wieku powyżej 40 lat chorujących na POChP rozpoznaną zgodnie z wytycznymi *American Thoracic Society/European Respiratory Society*. Historia palenia papierosów przez tych pacjentów wynosiła 10 paczolat lub więcej. Charakteryzowali się FEV₁ poniżej 70% oraz FEV₁ należnym na poziomie 50% lub więcej. Kryterium włączenia były 2 punkty lub więcej wg skali duszności MRC. Wykluczeni zostali pacjenci z innymi niż POChP schorzeniami układu oddechowego, leczeni ICS w ciągu 30 dni przed wizytą skriningową oraz mający zaostrzenie lub infekcję dolnego układu oddechowego w okresie *run-in*. Podczas badania pacjenci nie mogli pobierać innych preparatów LAMA/LABA, doustnych beta-agonistów, preparatów teofiliny, ICS oraz inhibitorów fosfodiesterazy. Jako lek objawowy w razie wystąpienia duszności dozwolony był krótko działający salbutamol. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: jedna otrzymywała UMEC/VI (62,5/25 µg) w jednym wziewie przez inhalator Ellipta, a druga TIO/OLO (5/5 µg) w dwóch wziewach po 2,5/2,5 µg przez inhalator Respimat. Było to pierwsze badanie porównujące dwa preparaty LAMA/LABA podawane raz dziennie. Wykazało ono gradację skuteczności w tej klasie leków. Pacjenci leczeni UMEC/VI uzyskali statystycznie znaczący wzrost FEV₁, natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity – FVC*) oraz pojemności wdechowej (*inspiratory capacity – IC*) w porównaniu z chorymi leczonymi TIO/OLO. Rzadziej korzystali z leku doraźnego. Pomiędzy oboma grupami leków nie było znaczących różnic w występowaniu działań niepożądanych [11].

Wcześniejsze badania porównujące preparaty LAMA wskazywały na możliwą różnicę skuteczności w obrębie grupy leków LAMA/LABA. Badanie porównujące skutki podawania 62,5 µg UMEC z 18 µg TIO u pacjentów z umiarkowaną lub silną POChP wykazało znaczący wzrost FEV₁ u pacjentów leczonych tym pierwszym lekiem [12]. Przeprowadzono również badania, w których porównywano skuteczność leczenia LAMA/LABA z ich składnikami stosowanymi w monoterapii (LAMA lub LABA) u pacjentów ze stabilną POChP. Największą skuteczność w badaniu Calzetta i wsp. wykazało połączenie UMEC/VI [13].

Uzyskanie maksymalnej bronchodylatacji nie może się odbywać kosztem zwiększania ryzyka zdarzeń niepożądanych. W badaniu Feldmana i wsp. duża skuteczność UMEC/VI nie zwiększała ryzyka AE oraz SAE. Oba leki były równie dobrze tolerowane. Potwierdza to wnioski z wcześniejszego badania Oba i wsp. Stwierdzono w nim, że leki LAMA/LABA

nie mają więcej działań niepożądanych niż LAMA w monoterapii [14].

Umeklidynium/wilanterol

Skojarzenie UMEC/VI jest pierwszym lekiem łączącym LAMA i LABA, który otrzymał akceptację amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) oraz pozytywne opinie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA). Jest stosowany raz dziennie w postaci inhalatora suchego proszku (*dry powder inhaler* – DPI). Kiedy UMEC i VI są podawane razem w jednym inhalatorze, ich farmakokinetyka jest podobna do tej obserwowanej przy podawaniu każdego preparatu osobno. Umeklidynium jest metabolizowane przez cytochrom P4502D6 (CYP2D6), a VI przez cytochrom P4503A4 (CYP3A4) [15].

Decramer i wsp. w 24-tygodniowym badaniu porównali dwie dawki UMEC/VI (125,25 i 5/25 µg) z TIO 18 µg, UMEC 125 µg oraz VI 25 µg. Obie dawki UMEC/VI zwiększają FEV₁ w porównaniu z VI oraz TIO, jednakże nie wykazują tego efektu w zestawieniu z UMEC w monoterapii. Dodatkowo ocena objawów oraz wyniki uzyskane w kwestionariuszu jakości życia związanej ze zdrowiem (*health related quality of life* – HRQOL) były podobne we wszystkich grupach [16].

Podsumowując: wydaje się, że UMEC/VI jest lekiem bezpiecznym, poprawiającym wydolność oddechową płuc w porównaniu z monoterapią i zmniejszającym ryzyko zaostrzeń. Nie wykazuje jednak dużej przewagi w zmniejszaniu duszności oraz poprawie jakości życia ocenianej na podstawie HRQOL w stosunku do TIO, UMEC oraz VI w monoterapii.

Indakaterol/glikopironium

Indakaterol/glikopironium (QVA149) jest inhalatorem suchego proszku zawierającym indakaterol w dawce 110 µg oraz glikopironium (GLY) w dawce 50 µg, zarejestrowanym do podawania raz dziennie [17]. W badaniu BLAZE porównano QVA149, placebo oraz TIO. Na podstawie kwestionariusza TDI oceniono, że QVA149 daje najlepsze efekty kontroli duszności w porównaniu z TIO. Także wartości FEV₁, FVC oraz mniejsza konieczność zażywania leków doraźnych przemawiały na korzyść kombinacji indakaterolu z GLY. Efekty te osiągnięto przy podobnym do TIO ryzyku działań niepożądanych [18].

QVA149 poprawia funkcję płuc, zmniejsza duszność i w porównaniu z TIO zmniejsza liczbę zaostrzeń. W badaniu EXPEDITION stosowano QVA149 w daw-

ce 27,5/12,5 µg dwa razy dziennie. Dawka ta została zgłoszona do zatwierdzenia przez FDA [19].

Aklidynium/formoterol

Aklidynium to nowy lek z grupy LAMA, który został połączony z formoterolem w DPI – aklidynium/formoterol (ACF). Stosuje się go dwa razy dziennie [20]. Lek był badany w dwóch badaniach z randomizacją z placebo: AUGMENT COPD oraz ACLIFORM COPD [21, 22]. W badaniu ACLIFORM porównano ACF podawany dwa razy dziennie w dawkach 400/12 µg (ACF 12), 400/6 µg (ACF 6), formoterol (FOR) w dawce 12 µg, aklidynium w dawce 400 µg oraz placebo. Obie dawki poprawiły u pacjentów FEV₁. Większa dawka zadziałała bardziej bronchodylatoryjnie. Częstość działań niepożądanych była podobna we wszystkich badanych grupach [22].

W kolejnym badaniu – AUGMENT COPD – wykazano, że połączenie LAMA/LABA w obu dawkach zmniejszyło duszność znacznie bardziej niż placebo. Ponad 6-miesięczna obserwacja pacjentów uczestniczących w badaniu wykazała, że ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego jest na poziomie podobnym do placebo [21].

Podsumowując: ACF/FOR można uznać za lek bezpieczny, zmniejszający duszność oraz poprawiający znacznie FEV₁. Podawanie ACF/FOR dwa razy dziennie może być korzystne dla pacjentów cierpiących na wieczorne i nocne napady duszności.

Tiotropium/olodaterol

Tiotropium/olodaterol (TIO/OLO) to zatwierdzony przez FDA w maju 2015 r. lek łączący LAMA oraz LABA. Jest podawany w inhalatorze *Respimat soft mist inhaler* [23].

W 6-tygodniowym badaniu pacjentów z rozpoznaną POChP w klasie GOLD 2–4 stwierdzono, że TIO/OLO w dawce 5/5 µg i 2,5/5 µg zwiększa FEV₁ oraz funkcjonalną pojemność zalegającą, zmniejszając pojemność zalegającą w porównaniu z placebo i lekami podawanymi osobno [24].

W badaniach Tornado1 oraz Tornado2 TIO/OLO w dawkach 5/5 µg i 2,5/5 µg porównano z OLO w dawce 5 µg, TIO w dawce 2,5 µg i 5 µg. Badanie trwało 52 tygodnie i brali w nim udział pacjenci z umiarkowaną i ciężką POChP. Analiza wyników wykazała, że łączone preparaty poprawiły funkcję płuc w porównaniu z monokomponentami. Różnica była niewielka, lecz istotna statystycznie. Również odczucie duszności określane na podstawie kwestionariusza TDI było nieznacznie mniejsze u pacjentów leczonych LAMA/LABA. Lek łączony

został uznany za podobny pod względem bezpieczeństwa do preparatów OLO i TIO podawanych osobno [25].

Na podstawie 10 badań z randomizacją uznano, że TIO/OLO poprawia w sposób znaczący funkcję płuc oraz zmniejsza duszność w porównaniu z monokomponentami oraz LABA/ICS [26].

Glikopironium/formoterol

Glikopironium/formoterol (GFF) jest połączonym preparatem LAMA/LABA podawanym dwa razy dziennie przez inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (*metered dose inhalers* – MDI). Opisano 7-dniowe badanie II fazy, w którym porównano GFF 72/9,6 µg i GFF 36/9,6 µg z GLY 36 µg w inhalatorze MDI, FOR 9,6 µg w inhalatorze MDI, FOR 7,2 µg w inhalatorze MDI, TIO 18 µg w inhalatorze DPI, FOR 12 µg w inhalatorze DPI i placebo u 118 pacjentów z umiarkowaną i silną POChP. Badany LAMA/LABA w dawce 72/9,6 µg poprawił FEV₁ bardziej niż TIO. Również w dawce 36/9,6 µg GFF poprawił FEV₁ w sposób znaczący [27].

Alternatywa dla wziewnych glikokortykosteroidów

Preparaty łączone LAMA/LABA mogą stanowić świetną alternatywę dla ICS, poprawiają skuteczność terapii i pozwalają unikać działań niepożądanych charakterystycznych dla ICS. W badaniu WISDOM porównano leczenie skojarzone ICS, LAMA i LABA z leczeniem LAMA i LABA. Wyeliminowanie ICS nie spowodowało znacznego wzrostu liczby zaostrzeń [28].

Właściwe podawanie leku

Właściwe podawanie leku również wpływa na jego efektywność. Bardzo ważna jest współpraca lekarza z pacjentem oraz edukacja chorego, który powinien umieć poprawnie obsłużyć inhalator. Również sam inhalator powinien być prosty w obsłudze i nie komplikować procedury pobierania leku. Najczęstsze błędy popełniane przez pacjentów podczas stosowania inhalatorów:

- niewykonanie kilkusekundowego wydechu tuż przed inhalacją leku,
- nieinhalowanie leku z właściwym przepływem (tj. za wolno w przypadku MDI oraz za szybko w przypadku DPI),
- niewstrzymanie oddechu po całkowitej inhalacji leku [10].

W leczeniu wziewnym niemalże każdego roku pojawiają się nowe inhalatory. Leki są podawane co-

raz częściej w preparatach łączonych zawierających dwie substancje. Istnieją duże różnice w obsłudze różnych inhalatorów. Firmy innowacyjne próbują przedstawiać nowe produkty, by jak najefektywniej dostarczyć lek do dróg oddechowych i uzyskać jego największą skuteczność. Większość nowych leków łączonych LAMA/LABA jest podawana za pomocą urządzenia DPI. Ważne jest, by lekarz dobrał inhalator do stanu ogólnego oraz upodobań pacjenta.

Przyszłość

Nebulizacja

Nową możliwością jest podawanie preparatów łączonych LAMA/LABA w formie nebulizacji. Nebulizatory umożliwiają zastosowanie większej dawki leku. Lek może być również dostarczany przez maskę, co stanowi ułatwienie dla starszych i słabszych pacjentów. Chorzy, którzy nie mają zachowanej pełnej sprawności albo mają gorszy przepływ wdechowy, również odnoszą korzyść ze stosowania nebulizatora. Jest szansa, że nowe urządzenia ultradźwiękowe mogą zastąpić nebulizatory starszych typów. Obecnie trwają intensywne prace nad lekami LAMA/LABA podawanymi za pomocą nebulizatorów.

Leczenie spersonalizowane na podstawie fenotypu pacjenta

Wzrastająca liczba łączonych preparatów stosowanych w leczeniu POChP zwiększa możliwość indywidualizacji terapii i doboru sposobu inhalacji leków wziewnych. Proces leczenia jest coraz bardziej złożony i staje się większym wyzwaniem.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest heterogenną, wieloczynnikową chorobą spowodowaną patologiczną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych, którą charakteryzują zróżnicowane morfologicznie, fizjologicznie oraz klinicznie fenotypy [29]. Dzięki zdefiniowaniu tych fenotypów w przyszłości możliwe będzie stwierdzenie, którzy pacjenci odniosą korzyści z dodatkowego leczenia ICS, a którzy będą lepiej kontrolowali swoją chorobę za pomocą LAMA/LABA lub samego LAMA albo LABA.

Na przykład chorzy z podtypem śródmiąższowym POChP słabo odpowiadają na ICS, ale odnoszą korzyści z leczenia LAMA/LABA z rehabilitacją oddechową. Wziewne glikokortykosteroidy nie powstrzymują u nich stanu zapalnego z powodu braku w histonie deacetylazy 2. Jest to enzym jądrowy, którego kortykosteroidy potrzebują, by wyłączyć aktywowany gen odpowiedzialny za rozwój zapalenia [30].

Z kolei gen kodujący receptory beta-adrenergiczne (ADRB2) odgrywa ważną rolę w odpowiedzi na leczenie beta-agonistami POChP oraz astmy [31].

Efekt polimorfizmu ARDB2 (w miejscu 16. i 27. aminokwasu) i jego wpływ na częstość zaostrzeń POChP jest opisywany u pacjentów leczonych salmeterolem oraz tiotropium, razem lub osobno, w skojarzeniu z ICS. W badaniu POET-COPD wykazano, że osoby będące homozygotami Arg16 podczas zaostrzenia POChP odpowiadają lepiej na leczenie salmeterolem niż osoby posiadające allel Gly16. Badania na komórkach mięśniowych układu oddechowego człowieka wystawionych na długie działanie beta-agonistów pokazują, że allele Arg16 genu ARDB2 są bardziej odporne na zmniejszanie się liczby receptorów niż allele Gly16. Sugeruje to różną skuteczność leczenia LABA w zależności od genotypu pacjenta [32].

W badaniu ILLUMINATE porównane zostały efekty leczenia LAMA/LABA z ICS/LABA. Wyniki wskazują na znaczącą poprawę rozszerzenia dróg oddechowych u pacjentów leczonych indakaterolem z GLY w stosunku do pacjentów, u których podawano salmeterol i flutykazon. Zaobserwowano również mniej zaostrzeń u tych pacjentów [33].

W badaniu INSTEAD oceniono pacjentów z umiarkowaną POChP, którzy nie mieli zaostrzeń w ciągu poprzedniego roku. Zmieniono ich leczenie z salmeterolu/flutykazonu na indakaterol.

Zmiana nie zwiększyła liczby zaostrzeń w trakcie 26-tygodniowego okresu badania [34].

Wyniki badań pokazują, że w podgrupie chorych na umiarkowaną i ciężką POChP, gdy choroba nie jest kontrolowana jednym lekiem, połączenie dwóch bronchodylatorów daje lepszy efekt niż włączanie ICS.

Obecność eozynofilii we krwi pacjentów z POChP bez astmy to kolejny czynnik, który może pomóc w wyborze właściwej terapii. U tych pacjentów uzyskuje się lepszą odpowiedź, stosując ICS niż LAMA/LABA [35]. Ponadto u chorych z towarzyszącą alergią zwiększone jest ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych powodujących zaostrzenie POChP. Ich fenotyp również odpowiada leczeniu ICS/LABA [36]. U starszych osób leczenie LAMA/LABA może zwiększyć ryzyko incydentów związanych z układem sercowo-naczyniowym i wymaga szczególnego monitorowania [37]. Jednakże LAMA i LABA poprawiają funkcję płuc, zmniejszają duszność oraz liczbę zaostrzeń [38].

Ostatecznie u pacjentów z silnymi objawami i/lub częstymi zaostrzeniami można zastosować LAMA/LABA/ICS. Każdy z tych leków ma inny mechanizm

działania, więc ich połączenie u pacjentów opornych na leczenie jest dobrym sposobem uzyskania kontroli choroby. Udowodniono, że u niektórych chorych dołączenie do ICS/LABA leku z grupy LAMA poprawia funkcję płuc, jakość życia i zmniejsza częstość hospitalizacji w porównaniu z leczeniem tylko LAMA [39].

Wnioski

Leki rozszerzające oskrzela są bardzo ważnym elementem terapii chorych na POChP. Najnowsze wytyczne GOLD 2017 zalecają dołączenie do monoterapii drugiego leku rozszerzającego oskrzela. Leki LAMA/LABA w jednym inhalatorze to wygoda i znaczne ułatwienie dla pacjenta, który często jest osobą starszą, nieradzącą sobie z kilkoma różnymi inhalatorami. W wielu badaniach wykazano, że LAMA/LABA w znaczący sposób zwiększają FEV₁, poprawiają jakość życia oraz zmniejszają częstość używania leków doraźnych innych niż LAMA albo LABA stosowanych w monoterapii.

U wielu chorych LAMA/LABA umożliwiają też uniknięcie stosowania ICS, co zmniejsza liczbę działań niepożądanych. Pacjenci z POChP oraz eozynofilią i alergią odnoszą jednak więcej korzyści z terapii ICS. Wiele dowodów wskazuje na konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, zgodnie z jego fenotypem oraz warunkującym go genotypem. Genotypowanie i fenotypowanie powodujące personalizację leczenia to przyszłość nie tylko terapii POChP, lecz wielu obszarów medycyny.

Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
2. www.who.int
3. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M i wsp. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-1575.
4. Casanova C, Cote C, de Torres JP i wsp. Inspiratory-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.
5. The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017; <http://www.goldcopd.org>.
6. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE i wsp. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-191.
7. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.

8. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N i wsp. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-1494.
9. Dutkowska A, Antczak A. Standardy leczenia POCHP. Medycyna po Dyplomie 2016.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2017 report). Available at: <http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/comisso-estrabalho/Fisiopatologia%20e%20DPOC/wms-GOLD-2017-FINAL.pdf>.
11. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA i wsp. Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017; 34: 2518-2533.
12. Feldman G, Maltais F, Khindri S i wsp. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 719-730.
13. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016; 149: 1181-1196.
14. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016; 71: 15-25.
15. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T i wsp. FLIGHT: efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1068-1079.
16. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E i wsp. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-486.
17. CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use. Initial authorisation of Ultibro Breezhaler (indacaterol/glycopyrroniumbromide). 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002679/WC500146589.pdf.
18. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A i wsp. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1599-1609.
19. Indacaterol FDA approval information. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
20. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.
21. D'Urzo A, Mergel V, Leselbaum A, Caracta C. Efficacy and safety of fixed-dose combination aclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with COPD: results from the AUGMENT COPD trial. *Chest* 2013; 144 (4 Meeting Abstracts): 1025A.
22. Singh D, Jones PW, Bateman ED i wsp. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.
23. U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Stiolto Respimat (tiotropium bromide and olodaterol inhalation spray) approval letter. 2015. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/206756Orig1s000ltr.pdf.
24. Derom E, Westerman J, Grönke L i wsp. P258 the 24-hour lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination compared with placebo and monotherapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014; 69 (Suppl 2): A190-A191.
25. Buhl R, Maltais F, Abrahams R i wsp. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015; 45: 969-979.
26. Miravittles M, Urrutia G, Mathioudakis AG, Ancochea J. Efficacy and safety of tiotropium and olodaterol in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2017; 18: 196.
27. Reisner C, St Rose E, Strom S i wsp. Fixed combination of glycopyrrolate and formoterol MDI (GFF-MDI) demonstrates superior inspiratory capacity (IC) compared to tiotropium DPI (Tio) following 7 days dosing, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b study in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38 (Suppl 55): 879.
28. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R i wsp. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285-1294.
29. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M i wsp. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med* 2008; 102: 367e76.
30. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 29-43.
31. Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1215-1225.
32. Rabe KF, Fabbri LM, Israel E i wsp. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified sub-study of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med* 2014; 1: 44-53.
33. Rossi A, Guerriero M, Corrado A i wsp. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77.
34. Rossi A, van der Molen T, Olmo RD i wsp. INSTEAD: a randomized switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548-1556.
35. Siva R, Green RH, Brightling CE i wsp. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906-913.
36. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A i wsp. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 187-192.
37. Gershon A, Croxford R, Calzavara A i wsp. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1175-1185.
38. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R i wsp. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe

chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533.

39. Singh D, Brooks J, Hagan G i wsp. Superiority of 'triple' therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63: 592-598.

Adres do korespondencji:

dr hab. Szczepan Cofta
Klinika Pulmonologii, Alergologii
i Onkologii Pulmonologicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84
60-569 Poznań
e-mail: s.cofta@gmail.com