

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Chazan

Nowe leki w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

New drugs in chronic obstructive pulmonary disease

Abstract

Inhaled bronchodilators such as β_2 -agonists and muscarinic antagonists help to prevent and control symptoms in COPD patients, reduce the frequency and severity of exacerbations, improve health status and exercise tolerance and have an acceptable safety profile. For patients with moderate to severe COPD combining bronchodilators from different classes long acting β_2 -agonists or long acting muscarinic antagonists (LABA/LAMA) are recommended. Indacaterol with 24 hours duration and fast onset of bronchodilation is the first once daily dosing LABA. Indacaterol used alone or in combination with LAMA may be advantageous through simplification of treatment regimens as well as improvement the efficacy. As COPD progresses and patient has repeated exacerbations triple therapy LABA/LAMA/ICS may be required. The addition of PDE4 inhibitor (roflumilast) to LABA or LAMA in patients with severe COPD, improves lung function and reduces exacerbation frequency. The reduction in exacerbation frequency is similar to that seen in the studies on bronchodilators and inhaled corticosteroids therapy. PDE4 inhibitors have been shown to play a role in severe COPD and they are effective particularly in combination with other pharmacological agents. Based on the results of studies combining different classes of the drugs seems to be an important step towards the goal of optimal control for COPD patients.

Key words: COPD, LABA, LAMA, ICS, PDE4 inhibitors

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 3: 232–238

Streszczenie

Zastosowanie u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) wziewnych leków rozkurczowych z grupy β_2 -mimetyków i cholinolityków zapewnia lepszą kontrolę objawów choroby, zmniejsza liczbę zaostrzeń oraz ich nasilenie, zwiększa tolerancję wysiłku i zapewnia lepszą jakość życia. Leki te mają akceptowalny profil bezpieczeństwa. U chorych w umiarkowanym i ciężkim stadium choroby rekomendowane jest zastosowanie skojarzone leków rozkurczowych długodziałających z dwóch grup: β_2 -mimetyków i leków muskarynowych (LABA/LAMA). Pierwszym lekiem z grupy LABA, który działa 24 godziny, a jednocześnie ma bardzo szybki początek działania i który można stosować raz na dobę jest indakaterol. Korzyści z zastosowania indakaterolu zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z LAMA wiążą się z uproszczeniem sposobu leczenia. U osób, u których choroba nadal postępuje, i które mają częste zaostrzenia, rekomendowana jest terapia trójlekowa: dwa leki rozkurczowe w połączeniu z wziewnym glikokortykosteroidem (LABA/LAMA/wGKS). W ciężkiej postaci POChP dodanie inhibitora PDE4 — roflumilastu do leku rozkurczowego z grupy LABA lub LAMA poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość zaostrzeń. Wpływ dodania roflumilastu na zmniejszenie częstości zaostrzeń jest porównywalny z wynikami, jakie uzyskuje się za pomocą leczenia skojarzonego z wGKS. Wykazano korzystne działanie inhibitorów PDE4, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami. Terapia skojarzona stanowi kolejny krok w optymalizacji leczenia chorych na POChP.

Słowa kluczowe: POChP, LABA, LAMA, wGKS, inhibitory PDE4

Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 3: 232–238

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 01-097 Warszawa, e-mail: rchazan@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.02.2011 r.
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 0867-7077

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się postępującym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które prowadzi do postępującego ograniczenia tolerancji wysiłku i nasilenia duszności.

Wytyczne międzynarodowe i krajowe rekomendują zastosowanie w terapii POChP głównie leków rozkurczowych z grupy β -mimetyków i cholinolityków. W łagodnej postaci POChP [I stadium według *Global Initiative for Chronic Obstructive Disease* (GOLD)] zalecane są leki krótkodziałające, które powinny być podawane tylko w przypadku wystąpienia objawów (*on demand*). W umiarkowanej postaci (II stadium według GOLD), to znaczy jeśli wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ($FEV_{1, forced expiratory volume in 1 second}$) wynosi mniej niż 80%, ale więcej niż 50% wartości należytnej, zaleca się przewlekle stosowanie długodziałających leków rozkurczowych [długodziałających β_2 -mimetyków (LABA, *long-acting β_2 -agonist*) lub długodziałających cholinolityków (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*)] w monoterapii lub w skojarzeniu (LABA/LAMA). Natomiast w stadium III i IV (ciężka i bardzo ciężka postać POChP) oraz u osób z częstymi zaostrzeniami zaleca się leczenie skojarzone: leki długodziałające w połączeniu z glikokortykosteroidami wziewnymi (wGKS) [1].

Obserwacje kliniczne sugerują, że u części chorych na POChP nie udaje się uzyskać dobrej kontroli choroby, znaczny odsetek pacjentów jest leczony niezgodnie z wytycznymi. Część chorych jest niewłaściwie kwalifikowana do odpowiednich schematów terapii przez lekarza, część nie stosuje się do zaleceń. Jednak również wśród tych osób, które są leczone zgodnie z wytycznymi, w większości nie udaje się uzyskać dobrej kontroli choroby.

Analiza wyników leczenia 5583 chorych na POChP powyżej 40. roku życia dokonana na podstawie danych uzyskanych z prospektywnych badań klinicznych potwierdziła, że znaczna część z nich mimo stwierdzonej obturacji (wartość $FEV_1 \leq 70\%$ wn. i $FEV_1/FVC \leq 70\%$ po leku rozkurczowym) była leczona niezgodnie z wytycznymi. Leki rozkurczowe długodziałające (LAMA/LABA) otrzymywało niewiele ponad 60% chorych w stadium umiarkowanym i niecałe 70% w stadium bardzo ciężkim. Znaczny odsetek chorych, niezależnie od stopnia ciężkości choroby, otrzymywał kortykosteroidy wziewne: 66% osób w stadium umiarkowanym, 63,7% w stadium ciężkim, 67,2% w stadium bardzo ciężkim [2].

Metaanaliza wyników 8 badań, które zostały przeprowadzone w Hiszpanii u 6338 osób chorych

na POChP również wykazała, że 63,9% chorych w stadium II z wartością $FEV_1 > 50\%$ otrzymywało kortykosteroidy wziewne: 16% w połączeniu z LABA, a 29% w połączeniu z LAMA [3].

Chorzy na POChP często zgłaszają objawy choroby, mimo stosowanego leczenia skojarzonego. Potwierdziły to wyniki badań przeprowadzonych w ramach *VI Disease Specific Programme* (DSP). Badanie przeprowadziło 328 pulmonologów i 131 alergologów u 3919 chorych na POChP we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i w Stanach Zjednoczonych. Każdy lekarz miał zrekrutować 6 kolejno zgłaszających się do niego chorych na POChP. Lekarze odnotowywali częstość występowania 5 głównych objawów, które pojawiły się w ciągu ostatnich 4 tygodni przed wizytą lekarską. Występowanie duszności wysiłkowej zgłosiło 88% badanych, kaszlu w ciągu dnia — 69%, odkrztuszania — 48%, kaszlu nocnego — 40%, a uczucie zmęczenia w ciągu dnia — 34% [4].

Brak leków pozwalających kontrolować przebieg choroby, a przede wszystkim takich, które wpływałyby na naturalny przebieg choroby, jest powodem stale trwających bardzo intensywnych poszukiwań nowych leków dla chorych na POChP.

Nie zawsze też można przewidzieć odpowiedź na zastosowane leki. Zależy ona od bardzo wielu czynników, przede wszystkim od stopnia ciężkości choroby, nasilenia obturacji, stopnia jej odwracalności, ale także od współwystępowania innych chorób. Duża zmienność genetyczna i fenotypowa przyczyniają się do różnej odpowiedzi na zastosowane leki u osób, które mają podobne wyniki badań czynnościowych. Odpowiedź na leki zależy również od właściwości farmakodynamicznych, które decydują o mechanizmach działania leku oraz farmakokinetyki, od której zależy stężenie leku i jego metabolitów w ustroju.

Duży wpływ na właściwości farmakokinetyczne leków wziewnych ma urządzenie podające lek do płuc. Rodzaj inhalatora jest jednym z czynników, który decyduje o depozycji inhalowanego leku w płucach oraz jego skuteczności. O wynikach leczenia chorych na POChP, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, decyduje również *compliance*, to znaczy stopień stosowania się chorego do zaleceń. To w jakim stopniu chorzy realizują zalecenia lekarza zależy od cech osobniczych chorego, ale również od poziomu edukacji, która kształtuje stopień znajomości choroby. O dobrej współpracy w dużym stopniu decyduje umiejętność posługiwania się urządzeniami podającymi lek. Bardzo ważna jest też częstość przyjmowania leków. Prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń jest odwrotnie proporcjonalne do częstości ich stosowania.

Nowe leki z grupy ultra-LAMA

Pierwszym długodziałającym lekiem rozkurczającym mięśnie gładkie oskrzeli, który można podawać jeden raz na dobę, był lek z grupy LAMA — tiotropium. Wprowadzenie tiotropium do leczenia poprawiło nie tylko jakość życia chorych na POChP, ale pozwoliło zmniejszyć liczbę zaostrzeń i skrócić czas do pierwszego zaostrzenia [5].

Jak wynika z analizy wyników badania *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* (UPLIFT), największe korzyści ze stosowania tego leku uzyskują chorzy w umiarkowanym stadium POChP. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że leki antymuskarynowe poza działaniem rozkurczającym wykazują również działanie przeciwzapalne. Stymulacja acetylocholiną komórek z płwociny chorych na POChP powoduje uwalnianie leukotrienu B₄ (LTB₄) i aktywację kinaz białkowych: MAP42, MAP44 [6].

Tiotropium hamuje *in vitro* indukowane przez acetylocholinę uwalnianie czynników chemotaktycznych, w tym LTB₄ i białka MCP1 (*monocyte chemotactic protein*), przez makrofagi i inne komórki zapalne chorych na POChP oraz obniża ekspresję cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 [7]. Hamuje też replikację wirusa RSV (*respiratory syncytial virus*) w komórkach Hep-2 [8].

W trakcie badań klinicznych znajdują się nowe cholinolityki z grupy ultra-LAMA. Jednym z nich jest bromek aclidinium (LAS 34273). Wstępne wyniki badania przeprowadzonego w 23 krajach u 1600 chorych przedstawiono na konferencji *American Thoracic Society* (ATS) w Nowym Orleanie w maju 2010 roku. Bromek aclidinium działa już po 15 minutach, wykazuje silniejsze działanie niż tiotropium, a działanie rozkurczowe (wzrost FEV₁ i FVC), podobnie jak działanie protekcyjne po prowokacji, utrzymuje się ponad 24 godziny.

Nowym lekiem jest NVA237 (R,R glycopyrrolate). Pojedyncza dawka 480 µg podana wziewnie wykazuje szybkie działanie rozkurczowe, które utrzymuje się nawet do 32 godzin. Lek nie powoduje suchości śluzówek, wykazuje mniej działań niepożądanych z zakresu układu sercowo-naczyniowego niż inne cholinolityki. Wykazano też synergiczne działanie hamujące NVA237 w połączeniu z rolipramem lub budezonidem na stymulowane przez liposacharydy wydzielanie czynnika martwicy nowotworu α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*) przez makrofagi [9].

Z innych nowych leków należy wymienić OrtM3 (acetamidopiperidina) — lek stosowany doustnie w postaci tabletek. Jest on cholinolity-

kiem bardzo selektywnym, 120 razy bardziej aktywnym w stosunku do receptorów muskarynowych M₃ niż M₂.

W trakcie badań III fazy znajduje się również lek CHF5407, który działa 2–3 razy silniej niż bromek ipratropium i tiotropium. Jest podobnie aktywny w stosunku do receptora M₃ jak tiotropium, szybciej jednak dysocjuje od receptora M₂. W trakcie badań klinicznych znajdują się też inne leki z grupy LAMA: LAS35201, GSK656398, GSK233705, AQT370.

Nowe leki z grupy ultra-LABA

Nowością wprowadzoną na rynek jest indakaterol, lek z grupy β₂-mimetyków, tak zwanych ultra-LABA. Zaletą tego leku jest szybki początek i długo utrzymujące się działanie. Lek działa już po 5 minutach, podobnie jak salbutamol, a efekt rozkurczowy utrzymuje się ponad 24 godziny. Lek jest wygodny w stosowaniu, uzyskuje lepszą akceptację stosowania. Indakaterol w dawce 150 i 300 µg zmniejsza nasilenie duszności, poprawia tolerancję wysiłku, redukuje częstość zaostrzeń oraz poprawia jakość życia [10].

Potwierdzono, że nowe urządzenie podające cząsteczki indakaterolu SD-DPI zapewnia stałą dobrą depozycję leku niezależnie od stopnia ciężkości POChP [11]. Wyniki badania INLIGHT 2, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, prowadzonego w grupach równoległych u 1000 chorych na POChP wykazały, że chorzy, którzy otrzymywali 150 µg indakaterolu mieli po 6 miesiącach obserwacji mniej nasiloną duszność, większy efekt rozkurczowy. Więcej było też dni, w których nie zażywali leków na żądanie, mieli lepszy *HRQoL score* niż osoby, które stosowały 2 razy dziennie 50 µg salmeterolu. W obu grupach wystąpiła podobna zależność zmniejszania liczby zaostrzeń w stosunku do placebo [12].

W badaniu randomizowanym INVOLVE porównano wyniki rocznego leczenia: indakaterol v. formoterol u 1730 chorych na POChP. Chorych podzielono na 4 grupy, które otrzymywały odpowiednio: 300 µg, 600 µg indakaterolu raz dziennie, 12 µg formoterolu 2 razy dziennie lub placebo. W grupach leczonych indakaterolem uzyskano lepsze wyniki badań czynnościowych i lepsze wskaźniki jakości życia w porównaniu z grupą, która otrzymywała formoterol. Trendy wskazujące na zmniejszenie liczby zaostrzeń w stosunku do grupy placebo były porównywalne z grupą leczoną indakaterolem i formoterolem [13].

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu INHANCE porównywano u 1680 cho-

rych na POChP działanie indakaterolu z działaniem tiotropium. Indakaterol podawano w dawkach 150 μg i 300 μg 1 raz dziennie, a tiotropium w dawce 18 μg również raz dziennie. Czas leczenia wynosił 6 miesięcy. Oceniano objawy, wyniki badań czynnościowych, wskaźniki jakości życia oraz częstość zaostrzeń. Punktem końcowym, podobnie jak w poprzednich badaniach, była wartość FEV_1 po 12 tygodniach leczenia, oceniana 24 godziny po podaniu leku rozkurczowego. Indakaterol w większym stopniu niż tiotropium zmniejszał nasilenie objawów, poprawiał wyniki badań czynnościowych i wskaźniki jakości życia [14].

Metaanalizie poddano trzy podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo badania, które przeprowadzono u chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP powyżej 40. roku życia z $\text{FEV}_1 < 80\%$ i $> 30\%$ wartości należnej. W celu wyeliminowania wpływu leczenia kortykosteroidami wziewnymi na wyniki leczenia chorych podzielono dodatkowo na dwie grupy: osoby leczone wGKS oraz osoby, które nie otrzymywały wGKS. W obu podgrupach obserwowano poprawę wyników badań czynnościowych. W podgrupie, która nie otrzymywała wGKS, wzrost FEV_1 u osób leczonych indakaterolem w dawce 150 μg wynosił 180 ml; indakaterolem w dawce 300 μg — 170 ml, formoterolem w dawce 12 μg 2 razy dziennie — 100 ml, tiotropium w dawce 18 μg — 140 ml. W podgrupie otrzymującej wGKS wzrost FEV_1 wynosił: u osób leczonych indakaterolem w dawce 150 μg — 130 ml, indakaterolem w dawce 300 μg — 160 ml, formoterolem w dawce 12 μg 2 razy dziennie — 60 ml oraz u leczonych tiotropium — 110 ml [15]. Odsetek dni bez stosowania leków doraźnych był niższy dla obu dawek indakaterolu odpowiednio o 22,8% i 25,8%, dla formoterolu — o 22,8%, dla salmeterolu — o 20,2%, dla tiotropium — o 12,7%, a w grupie placebo — o 7,1%.

W grupie nieleczonej wGKS czas do pierwszego zaostrzenia był statystycznie istotnie krótszy niż w grupach leczonych indakaterolem (indakaterol 150 μg OR — 0,47 i indakaterol 300 μg OR — 0,64). Analiza regresji wykazała zmniejszenie liczby zaostrzeń w grupach leczonych z wykorzystaniem wGKS: w grupie indakaterolu 150 μg — o 37%, w grupie indakaterolu 300 μg — o 34%, w grupie formoterolu — o 25% i w grupie tiotropium — o 32% [16].

Przedstawione wyniki badań wykazały, że indakaterol lepiej niż dotychczas stosowane inne leki rozkurczające kontroluje przebieg choroby i zapobiega wystąpieniu objawów, poprawia tolerancję wysiłku, jakość życia oraz zapobiega zaostrzeniom.

Glikokortykosteroidy w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc — jak zwiększyć na nie odpowiedź?

Wskazania do przewlekłego stosowania wGKS u chorych na POChP nie są tak oczywiste jak u chorych na astmę. U chorych na POChP wGKS zaleca się w grupie chorych na postać ciężką, to znaczy osób z wartością $\text{FEV}_1 < 50\%$ wartości należnej oraz u chorych z częstymi zaostrzeniami.

Proces zapalny u chorych na POChP jest związany z aktywacją neutrofilów, komórek CD8+ i makrofagów CD68+, które są tylko nieznacznie wrażliwe na GKS. Ekspresja białek zapalenia jest warunkowana równowagą enzymów HAT i HDAC, odpowiedzialnych za acetylację i deacetylację histonów. Modyfikacja budowy histonów powoduje rozluźnienie struktury chromatyny i umożliwia ekspresję genów kodujących białka zapalenia.

Wykazano, że chorzy na astmę mają zwiększoną aktywność enzymu HAT i tylko niewielką redukcję HDAC2 [17], natomiast u chorych na POChP wprawdzie nie ma zmian w aktywności HAT, ale jest zmniejszona ekspresja i aktywność enzymu HDAC2 w komórkach miąższu płuc i makrofagach pęcherzykowych. Zaobserwowano, że palenie tytoniu zmniejsza ekspresję HDAC2. Zmniejszona aktywność koreluje ze stopniem ciężkości POChP i nasileniem odpowiedzi zapalnej [18].

Wyniki retrospektywnego badania pokazały, że 3-letnie przeżycie chorych na POChP było lepsze w grupie osób, która była leczona przez co najmniej 90 dni wGKS lub wGKS + LABA niż osób, które otrzymywały tylko krótkodziałające β_2 -mimetyki (SABA, *short-acting β_2 -agonists*). W grupie leczonej wGKS lub wGKS + LABA zmarło 14% chorych, a w grupie, która otrzymywała SABA — 28% chorych ($p < 0,01$). Najkorzystniejsze wskaźniki przeżycia uzyskali chorzy, którzy otrzymywali leczenie skojarzone. W porównaniu z grupą, która otrzymywała tylko SABA, stwierdzono niższe ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych wGKS (HR 0,59; 95% CI 0,46–0,78; $p < 0,001$) i w grupie leczonej LABA (HR 0,55; 95% CI 0,34–0,89; $p = 0,02$), natomiast w grupie leczonej wGKS/LABA było ono najniższe (HR 0,34; 95% CI: 0,21–0,56; $p < 0,001$) [19].

W badaniach klinicznych znajduje się szereg połączeń, które mają na celu poprawienie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej wGKS/LABA u chorych na POChP: formoterol/cyklezonid, formoterol/mometazon, indakaterol/mometazon, indakaterol/QAE 397, carmeterol/budezonid [20].

Działanie przeciwzapalne GKS udało się znacznie zwiększyć po zastosowaniu inhibitora kinazy p38 α , która indukuje produkcję i wydzielanie IL-8. Wykazano, że inhibitor kinazy p38 α zmniejsza uwalnianie IL-8 oraz wzmacnia działanie deksametazonu [21]. Natomiast zahamowanie PI3K (kinazy 3-fosfatydilinozytolu, która bierze udział w wydzielaniu cytokin prozapalnych) przywraca wrażliwość na GKS w zapaleniu indukowanym dymem tytoniowym u myszy [22]. Badania nad zastosowaniem inhibitorów kinaz są w trakcie testów klinicznych.

Wiadomo, że teofilina również zwiększa aktywność HDAC2, zwłaszcza w warunkach stresu oksydacyjnego i może wzmacniać przeciwzapalne działanie GKS [23].

Inhibitory fosfodiesterazy 4 — roflumilast

Wiadomo, że u podłoża powstania i progresji POChP leży proces zapalny oraz że stopień zapalenia nasila się proporcjonalnie do stopnia ciężkości choroby, a zmiany zapalne obecne w stabilnej postaci POChP ulegają znacznemu nasileniu podczas zaostrzeń.

Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że nowy lek — roflumilast, który jest inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4) wpływa na proces zapalny. Roflumilast hamuje uwalnianie wolnych rodników tlenowych z wielu komórek: neutrofilów, mięśni gładkich, naczyń płucnych oraz komórek nabłonka dróg oddechowych, hamuje proliferację komórek CD4+ i produkcję cytokin prozapalnych i może w ten sposób zmniejszać nasilenie procesu zapalnego. Roflumilast zapobiega przebudowie naczyń płucnych i powstawaniu nadciśnienia płucnego, zmniejsza też produkcję śluzu w obwodowych drogach oddechowych. W supernatancie płwociny indukowanej hamuje degranulację neutrofilów oraz uwalnianie z neutrofilów elastazy neutrofilowej oraz metaloproteinazy MMP-9 [24].

Na modelach zwierzęcych wykazano, że roflumilast nie tylko hamuje powstanie indukowanej dymem tytoniowym rozedmy, ale również zapobiega pogarszaniu już istniejących zmian.

Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono, że podczas stosowania roflumilastu u chorych na POChP z nieodwracalnym po β_2 -mimetykach skurczem oskrzeli zwiększa się wartość FEV₁ w porównaniu z grupą, która otrzymywała placebo, poprawiają się wyniki testów drobnymi oskrzeli. W wyniku stosowania roflumilastu zmniejsza się też liczba zaostrzeń choroby, liczba hospitalizacji, wizyt PR i wszystkich wizyt lekarskich [25]. Wykazano też zmniejszenie

liczby komórek zapalnych w biopsjach śluzówki centralnych dróg oddechowych [26].

W ostatnim czasie przeprowadzono u chorych na POChP dwa międzynarodowe wieloośrodkowe, randomizowane badania, podwójnie zaślepione, w grupach równoległych o akronimie M2-127 and M2-128 [27, 28].

Badanie M2-127 przeprowadzono w 113 ośrodkach u 933 osób, które jako podstawowe leczenie otrzymywały salmeterol. Chorzy dodatkowo otrzymali doustnie placebo albo roflumilast w dawce 500 μ g. Po 4 tygodniach leczenia obserwowano dodatkową poprawę wartości FEV₁ mierzonej przed podaniem leku rozkurczowego (pre-bronchodylator FEV₁ w grupie, która otrzymała dodatkowo roflumilast). Poprawa utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy. Fakt, że efekt dodany roflumilastu nie był natychmiastowy, wskazuje, że nie wynika on z działania rozkurczowego leku, a jest prawdopodobnie skutkiem działania przeciwzapalnego roflumilastu.

W grupie chorych, która otrzymywała roflumilast łącznie z salmeterolem, wykazano dłuższy czas do pierwszego zaostrzenia, mniejszą liczbę zaostrzeń, które wymagały stosowania systemowych glikokortykosteroidów oraz hospitalizacji oraz mniejszą liczbę zgonów niż w grupie, która otrzymywała salmeterol + placebo.

Badanie M2-128 prowadzono w 85 ośrodkach w 7 krajach u 743 chorych, u których podstawowym lekiem było tiotropium, do którego dodawano doustnie roflumilast 500 μ g lub placebo. Po 4 tygodniach leczenia w grupie, która otrzymała roflumilast stwierdzono dodatkową poprawę wartości FEV₁ mierzonej przed podaniem leku rozkurczowego, która utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy. W grupie, w której dodano roflumilast do tiotropium wydłużył się czas do pierwszego umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia (HR = 0,8), jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p = 0,196).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że roflumilast powinien być rekomendowany jako terapia dodana do dotychczasowych metod leczenia lekami rozkurczowymi.

Inhibitory PDE4 wykazują również korzystne działania poza układem oddechowym [24]. Wykazano *in vitro*, że bezpośrednio wpływają one na osteoblasty i hamują osteoklasty, zmniejszając też nasilenie atrofii mięśni szkieletowych. Inhibitory PDE4 korzystnie działają u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u pacjentów z zespołem metabolicznym. Indukują uwalnianie insuliny z komórek β wysp trzustkowych, zwiększając uwalnianie GLP-1 (*glucagon-like peptide*), zwiększając insulinowraź-

liwość, hamują gromadzenie makrofagów w tkance tłuszczowej, zwiększają stężenie adiponektyny oraz wpływają na wzrost aktywności fizycznej chorych.

Rola statyn w leczeniu POChP

Wiadomo, że tylko część zgonów u chorych na POChP jest spowodowana przyczynami płucnymi. Analiza przyczyn zgonu chorych na POChP, którzy uczestniczyli w badaniu *Toward a Revolution in COPD Health* (TORCH), w którym oceniano wpływ terapii skojarzonej salmeterolem i flutykazonem wykazała, że 35% osób zmarło w wyniku choroby płuc, 27% z przyczyn sercowo-naczyniowych, 21% z powodu choroby nowotworowej, 10% z innych przyczyn, a u 7% nie udało się ustalić przyczyny zgonu [29].

W świetle tych faktów na uwagę zasługują wyniki badań, które dotyczyły stosowania statyn u chorych z współwystępowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego i POChP. U osób, które przyjmowały statyny wykazano poprawę wartości badań czynnościowych układu oddechowego [30], zmniejszenie liczby zaostrzeń [31] oraz ogólnej śmiertelności [32]. Wykazano, że statyny działają przeciwzapalnie, przeciwzakrzepowo, antyoksydacyjnie, endoprotekcyjnie (zwiększają syntezę NO, hamują produkcję endoteliny-1) oraz hamują proliferację komórek mięśni gładkich naczyń [33].

Podsumowanie

Wziewne leki rozkurczowe, β -mimetyki i leki antymuskarynowe, stosowane u chorych na POChP zmniejszają nasilenie objawów, chorych, zmniejszają częstość i stopień ciężkości zaostrzeń, poprawiają jakość życia, zwiększają tolerancję wysiłku. Optymalnym leczeniem chorych na POChP, u których nie da się kontrolować przebiegu za pomocą leku rozkurczowego LABA lub LAMA jest ich połączenie.

Pierwszym nowym zarejestrowanym lekiem z grupy ultra-LABA, który działa szybko i długo, jest indakaterol. Stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z tiotropium zwiększa efekty leczenia. Kiedy choroba postępuje, a chory ma nawracające zaostrzenia, rekomendowane jest połączenie leku rozkurczowego LABA/LAMA z wGKS.

W stadium ciężkim POChP dodanie inhibitora PDE4 — roflumilastu poprawia dodatkowo funkcję płuc oraz zmniejsza częstość zaostrzeń. Redukcja częstości zaostrzeń jest podobna do uzyskiwanej w wyniku stosowania terapii skojarzonej z lekiem rozkurczowym i wGKS.

W grupie chorych w IV stadium POChP „złotym standardem” wydaje się terapia trójlekowa: LAMA/LABA + wGKS + PDE4 inhibitor. Brak jednak kontrolowanych badań dotyczących takiej terapii.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Available from <http://www.goldcopd.org> updated 2009.
2. Tashkin D., Celli B., Decramer M., Burkhart D., Kegten S., Cassino C. Prescribing patterns according to COPD treatment guidelines in patients enrolled in a global clinical trial. PATS 2006; 3: abstract 111.
3. Miravittles M., Brosa M., Velasco M. i wsp. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. *Respir. Med.* 2009; 103: 714–721.
4. Adelphi Respiratory COPD Disease Specific Program VI. Anderson P., Benford M., Harris N., Karavali M., Piercy J. Real-world physician and patient behaviour across countries: Disease-Specific Programmes — a means to understand informa. *Health Care* 2008; 24: 3063–3072.
5. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. For The UPLIFT study investigators: a 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
6. Profita M., Di Giorgi R., Sala A. i wsp. Muscarinic receptors, leukotriene B₄ production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy* 2005; 60: 1361–1369.
7. Buhling F., Lieder N., Kuhlman U.C., Waldburgh N., Welte T. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Resp. Med.* 2007; 1001: 2386–2394.
8. Iesato K., Tatsumi K., Saito K. i wsp. Tiotropium bromide attenuates respiratory syncytial virus replication in epithelial cells. *Respiration* 2008; 76: 434–441.
9. Pahl A., Bauhoffer A., Petzold U. i wsp. Synergistic effect of the anticholinergic R,R-glycopyrrolate with antiinflammatory drug. *Bioch. Pharm.* 2006; 72: 169–172.
10. Roig J., Hernando R., Mora R. Indacaterol a novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist. *Open Respir. Med.* 2009; 3: 27–30.
11. Singh D., Fiebich K., Dederichs J. Dose delivery characterization of indacaterol following inhalation by COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4419.
12. Kormann O., Dahl R., Centanni S. i wsp. Once daily indacaterol v. twice daily salmeterol in COPD a placebo controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 273–279.
13. Dahl R., Chung K.F., Buhl R., Magnussen H. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol v. twice daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–479.
14. Donohue J.F., Fogarty C.H., Lotval J. i wsp. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease indacaterol v. tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 155–162.
15. Donohue J.F., Decramer M.D., Owen R. i wsp. Indacaterol provides significant bronchodilatation in patients with chronic obstructive pulmonary disease irrespective of concomitant inhaled corticosteroid use. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4438.
16. Siler T.N., Williams J., Yegen U. The effect of once-daily indacaterol on health-related quality of life rescue medication use and exacerbation rates in patients with moderate to severe COPD: a pooled analysis of three months of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4430.
17. Bhavsar P.K., Ahmad T., Adcock J.M. The role of histone acetylases in asthma and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 580–584.
18. Ito K., Ito M., Elliott W.M. i wsp. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 25: 552–563.
19. Mapel D.W. Cohort study. Relationship between survival and the use of ICS and/or LABA in COPD patients. *Respir. Med.* 2006; 100: 595–609.
20. Cazzola M., Matera M.G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 155: 291–299.

21. Bhavsar P.K., Khorasani N.J. Improvement in corticosteroid sensitivity in PBMCs from patients with COPD by p38MAPK inhibition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6187.
22. Marwick J.A., Caramori G., Stvenson C.S. i wsp. Inhibition of PI3K restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 542–548.
23. Adcock L.M., Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008; 134: 394–401.
24. Hatzelman A., Morcillo E.J., Lungarella G. i wsp. The preclinical pharmacology of roflumilast. A selective, oral phosphodiesterase inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2010; 23: 235–256.
25. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4: 5.
26. Press N.J., Baner K.H. PDE4 inhibitors — a review of the current field. *Prog. Med. Chem.* 2009; 47: 37–74.
27. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M., Kristiansen S., Fabbri L.M., Martínez F.J. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
28. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. i wsp. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
29. Rabe K.F. Treating COPD — the TORCH Trial Pvalues and Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 851–854.
30. Keddissi J., Younis W.G., Chbeir E. i wsp. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* 2007; 132: 1764–1771.
31. Blamoun A.I., Batty G.N., De Bari V.A. i wsp. Statin may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
32. Soyseth V., Brekke P.H., Smith P. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Resp. J.* 2007; 29: 279–283.
33. Liao J.K., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 89–118.