

Piotr Kuna<sup>1</sup>, Halina Batura-Gabryel<sup>2</sup>, Andrzej Fal<sup>3</sup>, Ewa Jassem<sup>4</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>5</sup>,  
Marcin Michalak<sup>5</sup>, Piotr Radziszewski<sup>5</sup>, Kazimierz Wardyn<sup>5</sup>, Katarzyna Życińska<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>4</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Bromek akolidyny w leczeniu POChP — opinia interdyscyplinarnej grupy roboczej

Acclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases  
— statement of interdisciplinary working group

BRE/2014/C2/17

opracowano: kwiecień 2014

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82, supl. 3: 1–10

### Współczesne leczenie POChP

Według ostatniej definicji *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (GOLD/PTChP) przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą, której można zapobiec i którą można leczyć. Cechuje się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i jest związane z przewlekłą, nieprawidłową ogólnoustrojową reakcją zapalną układu oddechowego na szkodliwe gazy oraz pyły, najczęściej na dym tytoniowy. Chociaż POChP toczy się głównie w płucach, to powoduje również istotne następstwa systemowe. U wielu chorych występuje jedna lub kilka chorób współistniejących. Najczęściej są to choroby sercowo-naczyniowe. Istnieje hipoteza, że część z tych schorzeń ma wspólne z POChP ogólnoustrojowe podłoże zapalne [1].

Obraz kliniczny POChP zależy od objawów ze strony układu oddechowego (szczególnie od nasilenia duszności, kaszlu i ograniczenia wydolności fizycznej), objawów pozapłucnych,

na przykład zaburzeń stanu odżywienia oraz od chorób współistniejących, a nie wyłącznie od stopnia ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych. Te trzy elementy wpływają na przebieg naturalny i na ciężkość choroby u poszczególnych chorych na POChP.

**Najważniejsze cele leczenia POChP** to redukcja objawów (złagodzenie objawów, zwiększenie tolerancji wysiłku, poprawa stanu zdrowia, poprawa jakości życia) oraz redukcja ryzyka (zapobieganie progresji choroby, zapobieganie i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie częstości hospitalizacji i śmiertelności) [1, 2].

**Kwalifikacja do leczenia chorych na POChP** opiera się na ocenie nasilenia objawów klinicznych (skale CAT albo mMRC) i określeniu ryzyka zaostrzeń, hospitalizacji oraz zgonu [3].

Największe ryzyko zaostrzeń określa się według FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in one second*) lub liczby przebytych zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Zawsze bierze się pod uwagę gorszy wskaźnik ryzyka. Na podstawie oceny objawów podmiotowych choroby i oceny ryzyka zaostrzeń POChP wyodrębniono 4 kategorie chorych na POChP:

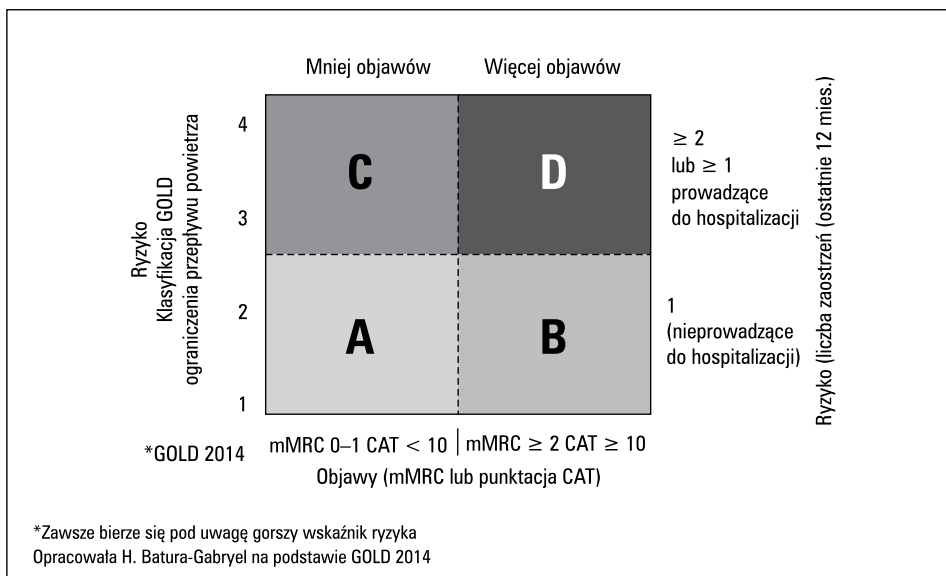
**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna, USK im. N. Barlickiego, UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, tel.: 42 677 67 77,

e-mail: piotr.kuna@umed.lodz.pl

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0050

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077



Rycina 1. Klasyfikacja GOLD

Figure 1. GOLD classification

- A — małe ryzyko, mniej objawów,
- B — małe ryzyko, więcej objawów,
- C — duże ryzyko, mniej objawów,
- D — duże ryzyko, więcej objawów.

Ważnym ocenianym parametrem jest także hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP. Jeśli chory był w szpitalu z tego powodu co najmniej rok, kwalifikuje się do kategorii C lub D [4] (ryc. 1).

**Nowa koncepcja leczenia** obejmuje wczesne, intensywne leczenie chorego z większym nasileniem objawów, większym ryzykiem zaostrzenia, hospitalizacji, pogorszenia funkcji płuc i opiera się na indywidualnym doborze leków zależnie od kategorii, do której zakwalifikowano chorego. Lekami, które wpływają na poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności, zmniejszenie nasilenia kaszlu z odkrztuszaniem oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń, są: leki rozszerzające oskrzela (wziewne krótko- i długodziałające  $\beta_2$ -mimetyki oraz krótko- i długodziałające leki antycholinergiczne), wziewne glikokortykosteroidy, inhibitory fosfodiesterazy 4. Począwszy od kategorii B, terapia lekami rozszerzającymi oskrzela powinna być stosowana regularnie w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dwu- lub trójlekowym. Wydaje się, że nowe podejście do leczenia chorych na POChP jest bardziej optymalne niż poprzednie, gdyż pozwala na indywidualizację leczenia w grupie chorych bardzo zróżnicowanej pod względem objawów i przebiegu klinicznego [2, 4, 5] (tab. 1).

### Skuteczność bromku akolidyny w terapii POChP — kontekst jakości życia pacjenta

Bromek akolidyny [AB] jest antagonistą receptorów muskarynowych o bardzo wysokim powinowactwie (kilkakrotnie wyższym niż bromek ipratropium [IB] i co najmniej takim samym jak bromek tiotropium [TB]). Czas wiązania bromku akolidyny z receptorem  $M_3$  jest około 6-krotnie dłuższy niż z  $M_2$  [6], co w praktyce oznacza wzmocnienie działania ( $M_3$  występuje głównie w mięśniówce gładkiej, m.in. oskrzeli) i wzrost bezpieczeństwa działania ( $M_2$  występuje m.in. w mięśniu sercowym — może generować ujemny efekt dromotropowy, a także w zakończeniach presynaptycznych — wywiera efekt autoregulacyjny). Szybka hydroliza biodostępnej frakcji bromku akolidyny (ok. 2 min) jest także elementem odpowiedzialnym za wysoki profil bezpieczeństwa ustrojowego [7].

Natężona objętość pierwszosekundowa, mimo że nie jest już parametrem decydującym samodzielnie o ciężkości POChP, w dalszym ciągu stanowi parametr istotny dla oceny i monitorowania przebiegu choroby. Dla ujednoczenia momentu pomiaru  $FEV_1$  w monitorowaniu leków o różnej częstości aplikacji, wprowadzono parametr *trough*  $FEV_1$ , czyli  $FEV_1$  mierzona bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku. Uznaje się, że w sposób najlepszy określa on stabilność działania leku zarówno w trakcie doby, jak i w dłuższych okresach.

W celu wykazania skuteczności bromku akolidyny przeprowadzono wiele badań klinicznych w pro-

Tabela 1. POChP — terapia farmakologiczna w okresie stabilnym

Table 1. COPD — pharmacologic treatment in stable diseases

Kategoria chorych	Pierwszy wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe leczenie
A	SAMAprn <b>lub</b> SABAprn	LAMA <b>lub</b> LABA <b>lub</b> SAMA + LABA	Teofilina
B	LABA <b>lub</b> LAMA	LAMA + LABA	SABA +/-lub SAMA Teofilina
C	ICS + LABA <b>lub</b> LAMA	LAMA i LABA <b>lub</b> LAMA + PDE4 inhibitor <b>lub</b> LABA + PDE4 inhibitor	SABA +/-lub SAMA Teofilina
D	ICS + LABA <b>lub</b> LAMA	ICS + LABA + LAMA <b>lub</b> ICS + LABA + PDE4 inhibitor <b>lub</b> LAMA i LABA <b>lub</b> LAMA + PDE4 inhibitor	karbocysteina  SABA +/-lub SAMA  Teofilina

Opracowała H. Batura-Gabryel na podstawie GOLD 2014

tokole próby randomizowanej, podwójnie ślepej i kontrolowanej placebo. W badaniu ACCORD COPD I (*Acclidinium in Chronic Obstructive Respiratory Disease I*) wykazano wyraźną, klinicznie i statystycznie istotną, poprawę *trough* FEV<sub>1</sub> w porównaniu z placebo [8]. Wynik badania ATTAIN (*Acclidinium To Treat Airway obstruction In COPD patieNts*) prowadzonego w dłuższym okresie (26 tygodni efektywnego podawania leku) potwierdził tę skuteczność, dodatkowo wskazując, że bromek akolidyny w dawce 400 µg b.i.d. w sposób klinicznie jeszcze bardziej istotny poprawił szczytową FEV<sub>1</sub> [9].

Od ponad dekady jakość życia (QoL, *quality of life*) jest uznana za niezbędny element oceny skuteczności terapii w POChP.

Wystandaryzowano wiele kwestionariuszy, między innymi specyficzny dla chorób obturacyjnych *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Na co dzień jest on zbyt szczegółowy i trudny w zebraniu, uznano go natomiast za bardzo miarodajny, walidowany między innymi w Polsce. Wynik SGRQ może wahać się od 0 do 100 punktów. Znamienne klinicznie różnica to co najmniej 4 punkty [10]. Kolejna ważna ocena, to ocena duszności przez pacjenta — kwestionariusz *Transition Dyspnea Index* (TDI). Zakres wyników wynosi od -9 do +9, a istotny klinicznie wynik — o 1 pkt w porównaniu z wartością początkową. Chorzy stosujący AB w dawce 400 µg b.i.d. demonstrowali poprawę jakości życia. Była to różnica znamienne statystycznie i istotna

klinicznie *v.* placebo po 12. i 24. tygodniach leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [11].

W badaniu ACCORD COPD I stwierdzono zmniejszenie częstości występowania nocnych objawów POChP (duszność, kaszel, świsty, produkcja wydzieliny) u osób leczonych bromkiem akolidyny w dawce 400 µg b.i.d. *v.* placebo [11]. Stwierdzono także mniejsze nasilenie duszności i jej mniejszy wpływ na poranne czynności.

Stosowanie bromku akolidyny, oprócz istotnej (nie mniejszej od tiotropium) poprawy parametrów spirometrycznych, prowadzi do polepszenia komfortu pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności — co jest szczególnie ważne w godzinach porannych. Bromek akolidyny wpływa pozytywnie na jakość wypoczynku nocnego [8, 12]. Jego regularne stosowanie poprawia także znacząco wydolność wysiłkową chorych na POChP [13].

### Bezpieczeństwo leczenia bromkiem akolidyny

POChP jest przewlekłą chorobą, która wymaga systematycznego podawania leków przez całe życie. Dodatkowo pacjenci są zazwyczaj obciążeni wieloma innymi chorobami przewlekłymi, szczególnie chorobami układu sercowo-naczyniowego. W tym kontekście bezpieczeństwo leczenia POChP jest kluczowym elementem przy podejmowaniu decyzji odnośnie do zalecanej terapii. Nie można także pominąć faktu zachowania pacjentów [14].

Występowanie działań niepożądanych jest jedną z podstawowych przyczyn niestosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich. Nawet 90% pacjentów leczonych z powodu POChP skarży się na występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia, niestety są one częstą przyczyną przerwania terapii [15]. Dotychczasowe badania z bromkiem aktydyny wskazują na wyjątkowe i niespotykane w leczeniu innymi lekami bezpieczeństwo. Bromek aktydyny jest dobrze tolerowany przez chorych, bardzo rzadko pacjenci odczuwają objawy niepożądane typowe dla leków antycholinergicznych.

W badaniach długoterminowych LAS 35, D'Urzo 2013 (LAS 36) i LAS 38B najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które raportowano u odpowiednio 19,9%, 21,7% oraz 18,1% chorych stosujących bromek aktydyny 400  $\mu\text{g}/2 \times \text{d}$ . [11].

Do innych najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych w trakcie leczenia bromkiem aktydyny należały ból głowy (6,6%) oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (5,5%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach bromku aktydyny 400  $\mu\text{g}/2 \times \text{d}$ . i placebo [11].

W porównaniu z ipratropium i tiotropium bromek aktydyny wykazuje mniej antycholinergicznych działań niepożądanych, takich jak: wzrost częstości akcji serca, zatrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu, suchość w ustach i zaparcia.

W rocznych badaniach, w których stosowano bromek aktydyny v. placebo i tiotropium v. placebo, suchość w jamie ustnej występowała u około 4% pacjentów stosujących tiotropium i zaledwie mniej niż u 1% pacjentów stosujących bromek aktydyny. W badaniach z glikopiryronium 2,4% pacjentów zgłaszało suchość w jamie ustnej [11].

W trakcie badań klinicznych bardzo dokładnie monitorowano układ krążenia i wpływ leku na serce. Bardzo ważną obserwacją było wykazanie wysokiego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego bromku aktydyny, nie stwierdzono wydłużenia odcinka QT ani innych zmian w EKG [16].

Bromek aktydyny został przebadany w grupie chorych z niewydolnością nerek, która często występuje u osób w zaawansowanym wieku. Wyniki pokazały, że lek może być stosowany przez chorych z niewydolnością nerek i nie trzeba modyfikować jego dawki w trakcie leczenia u tych pacjentów [11].

Nie ma jeszcze długotrwałych badań porównujących bromek aktydyny do tiotropium, są

możliwe są jedynie porównania pośrednie. Nie dają one jednak możliwości jednoznacznej oceny bezpieczeństwa bromku aktydyny w porównaniu z tiotropium.

Wydaje się, że w przypadku bromku aktydyny występowanie jednego z najczęstszych objawów niepożądanych typowych dla leków antycholinergicznych jest minimalne. Suchość w ustach raportuje mniej niż 1% pacjentów nim leczonych, w przypadku tiotropium objaw ten raportowany jest częściej [11, 16].

Trzeba jednak podkreślić, że konieczne są dalsze badania, szczególnie długotrwałe, nad bezpieczeństwem bromku aktydyny w stosunku do innych leków stosowanych w leczeniu POChP.

### Rehabilitacja z użyciem bromku aktydyny

W ostatnim czasie ukazały się uaktualnione rekomendacje *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) i *British Thoracic Society* (BTS) definiujące rehabilitację jako interwencję, której zadaniem jest zwiększenie wydolności fizycznej chorego, edukacja (dotycząca także zmiany stylu życia i radzenia sobie z chorobą) oraz aktywizacja intelektualna chorego z uwzględnieniem jego psychologicznych potrzeb (ATS/ERS).

### Wskazania i zasady stosowania rehabilitacji

Wszyscy chorzy na POChP odnoszą korzyść ze stosowania rehabilitacji (GOLD, PTChP, ATS). W wielu krajach, w tym w Polsce, dostępność rehabilitacji jest ograniczona. Zaleca się, aby programy rehabilitacyjne trwały 6 tygodni i obejmowały co najmniej 20 spotkań (ATS/ERS). Podstawą rehabilitacji powinien być trening wytrzymałościowy połączony w treningiem oporowym. Z reguły dołącza się tak zwane ćwiczenia oddechowe i relaksacyjne. Ważnym elementem jest edukacja chorego i poprawa radzenia sobie z chorobą. W ostatniej dekadzie proponuje się wiele modyfikacji programów rehabilitacyjnych, z prowadzeniem treningów w warunkach domowych włącznie.

### Rehabilitacja połączona z zastosowaniem bromku aktydyny

Czynnikiem w istotny sposób ograniczającym zdolność chorego do wysiłku jest obturacja oskrzeli i rozdęcie płuc (hiperinflacja). W ostatniej dekadzie jasno wykazano, że poprawę wydolności i aktywności fizycznej uzyskuje się po

zastosowaniu pojedynczych, łączonych leków rozszerzających oskrzela [17–20]. Poprawa aktywności chorego wiąże się ze znacząco lepszym rokowaniem w przebiegu POChP [21]. W tej sytuacji ciekawa wydaje się niedawna analiza dotycząca bromku akolidyny [22]. Grupę 181 chorych w stabilnym okresie umiarkowanej do ciężkiej POChP randomizowano do grupy otrzymującej niską dawkę bromku akolidyny ( $200 \mu\text{g} \times 1$  × dziennie) lub placebo. W trakcie 6-tygodniowej obserwacji oceniono tolerancję wysiłku oraz rozdęcie płuc podczas treningu na cykloergometrze. Określono także bezpieczeństwo badania i akceptację chorych. We wstępnej (przesiewowej) fazie badania określano maksymalne obciążenie dla każdego chorego. Ocena obejmowała 3 wizyty: 1. dnia, po 3 tygodniach i po 6 tygodniach.

Badanie ukończyło 159 chorych, przy czym odsetek chorych, którzy zrezygnowali z udziału, był większy w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej bromek akolidyny (odpowiednio, 17,9% v. 5,8%). Czas zdolności do podtrzymania wysiłku był znacząco lepszy w grupie leczonej bromkiem akolidyny i efekt ten utrzymywał się przez cały czas badania. Pozostałe wskaźniki oceny efektywności bromku akolidyny — wskaźnik FEV<sub>1</sub> przed podaniem (i po podaniu) środka rozkurczającego, IC, IC/TLC oraz testy oceny duszności uległy znaczącej poprawie w grupie otrzymującej badany lek na wszystkich wizytach kontrolnych. Co ważne, liczba i nasilenie niepożądanych działań były w obu grupach takie same, a tolerancja leczenia dobra. Wnioski uzyskane na podstawie powyższej analizy — bromek akolidyny znacząco poprawia tolerancję wysiłku, poprawia przepływ powietrza przez oskrzela i zmniejsza hiperinflację, przy czym jest to lek bezpieczny — pozwalają przypuszczać, że połączenie rehabilitacji i stosowania bromku akolidyny w znaczący sposób poprawi efekty leczenia [22]. Dodatkowym argumentem za jeszcze wyższą skutecznością takiego połączenia jest możliwość stosowania większej dawki w codziennej praktyce. Dawka bromku akolidyny zarejestrowana w Polsce wynosi  $2 \times 200 \mu\text{g}$ .

Warto przy tym wspomnieć, że w ostatnim czasie ukazało się randomizowane badanie potwierdzające wysoką skuteczność i duże bezpieczeństwo leku stosowanego dwa razy dziennie, Rennard [23]. Można zatem oczekiwać, że rehabilitacja połączona ze zdwojoną dawką bromku akolidyny odniesie bardziej pożądaną efekt. Wymaga to jednak potwierdzenia w kontrolowanej próbie z udziałem odpowiedniej liczby chorych.

## Urologiczne następstwa stosowania bromku akolidyny

Czynność pęcherza moczowego jest mediuwana przez receptory adrenergiczne i cholinergiczne. Gęstość receptorów M<sub>3</sub> jest w pęcherzu mniejsza niż gęstość receptorów M<sub>2</sub>, ale w procesie powstawania skurczu pęcherza główną rolę odgrywają receptory M<sub>3</sub>.

W warunkach prawidłowych w pęcherzu przeważa podtyp receptora M<sub>3</sub>, natomiast w sytuacjach patologicznych (takich jak np. przeszkoda podpęcherzowa) zwiększa się ekspresja receptora M<sub>2</sub>.

W urologii leki z grupy antagonistów receptorów muskarynowych stosuje się do hamowania czynności skurczowej mięśnia wypieracza pęcherza w przypadku tak zwanej jego nadreaktywności (leki uroselektywne o powinowactwie do receptorów M<sub>2</sub> i M<sub>3</sub>).

Metaanaliza badań klinicznych z lekami antycholinergicznymi wykazuje, że zwiększając one ryzyko zatrzymania moczu nawet 5-krotnie, a ryzyko związanych ze zwiększonym zaleganiem moczu infekcji dróg moczowych jest 2-krotnie wyższe u osób przyjmujących antycholinergiki niż w populacji ogólnej [24, 25].

Podczas leczenia lekami antycholinergicznymi konieczne jest dokładne monitorowanie zalegania moczu, zwłaszcza w populacjach pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem zatrzymania moczu (np. pacjenci z powiększeniem gruczołu krokowego, pacjenci z niedoczynnością mięśnia wypieracza) [25].

W populacji mężczyzn ryzyko ostrego zatrzymania moczu, wynikające jedynie z powiększenia gruczołu krokowego bez uwzględnienia innych czynników ryzyka, wynosi:

- po 50. rż. — 3,7%,
- po 80. rż. — 10%
- po 89. rż. — 33%

Inną przyczyną zatrzymania moczu może być niedoczynność mięśnia wypieracza. U osób po 70. rż. niedoczynność wypieracza występuje u 48% mężczyzn i 12% kobiet [26].

Stosowanie większości leków antycholinergicznymi jest przeciwwskazane u chorych z przerostem stercza, przeszkodą podpęcherzową oraz niedoczynnością mięśnia wypieracza. Tylko kilka substancji antycholinergicznymi nowych generacji nie zwiększa w sposób istotny zalegania moczu po mikcji. Charakteryzują się one dużą uroselektywnością wobec pęcherza moczowego oraz działaniem na receptory muskarynowe M<sub>2</sub> i M<sub>3</sub> [27, 28].

## Wziewne leki antycholinergiczne a ryzyko zatrzymania moczu

Wziewne leki antycholinergiczne, stosowane w leczeniu POChP, mają wpływ również na pęcherz moczowy i mogą przyczyniać się do zwiększenia ryzyka zatrzymania moczu lub wzrostu jego zalegania po mikcji. Ryzyko to zwiększa się istotnie w populacjach już obciążonych większym prawdopodobieństwem zatrzymania moczu (mężczyźni po 50. rż., z łagodnym rozrostem stercza, pacjenci obojga płci z niedoczynnnością mięśnia wypieracza) [29].

Z farmakologicznego punktu widzenia największym ryzykiem zatrzymania moczu obciążone są preparaty nieulegające szybkiemu rozpadowi do substancji nieaktywnych, z długą stałą dysocjacji. Preparaty wolno metabolizowane mogą w kompetencyjny sposób blokować receptory muskarynowe w pęcherzu i w ten sposób przyczyniać się do osłabienia siły skurczu pęcherza, na przykład dla ipratropium współczynnik ryzyka zatrzymania moczu wynosi 1,42, zaś dla tiotropium 1,86 [29, 30]. Wydaje się, że najmniejszym oddziaływaniem na pęcherz moczowy, spośród wziewnych antycholinergików, cechuje się bromek aklidyny, z uwagi na szybki rozpad do substancji nieczynnych i działanie na receptory  $M_2$  oraz  $M_3$ .

## Kardiologiczne następstwa stosowania bromku aklidyny

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów wśród chorych na POChP [31]. Relatywnie wysoki wiek chorych, przewlekły charakter choroby oraz współwystępowanie istotnych chorób towarzyszących, takich jak nikotynizm, cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze, czyni chorych na POChP populacją wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe cholinolityków

Spośród podtypów receptora muskarynowego największe znaczenie w mięśniu sercowym człowieka ma receptor  $M_2$ , którego aktywacja skutkuje zmniejszeniem częstości pracy serca do wartości podstawowej, zwolnieniem przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym oraz zmniejszeniem kurczliwości przedsionków, bez wpływu na kurczliwość komór [32]. Stosowanie leków drogą wziewną minimalizuje ryzyko działań pozapłucnych, nie eliminuje go jednak w pełni. Z uwagi na szerokie występowanie receptorów muskarynowych poza układem oddechowym,

bezpieczeństwo kardiologiczne tej grupy leków pozostaje ważną składową oceny wyników leczenia chorych na POChP.

Na obecnym etapie wiedzy nie dysponujemy przekonującymi dowodami na niekorzystny wpływ LAMA (*long acting muscarinic anticholinergic*) na śmiertelność całkowitą oraz sercowo-naczyniową. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z 4-letnim okresem obserwacji — UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*), nie udowodniono niekorzystnego działania LAMA (tiotropium) na układ sercowo-naczyniowy [31]. Co więcej, stosowanie tiotropium wiązało się z nieistotną 14-procentową redukcją śmiertelności całkowitej [33]. Z kolei, w metaanalizie badań obejmującej ponad 19 000 chorych otrzymujących tiotropium lub placebo, Celli i wsp. zaobserwowali w grupie chorych otrzymujących tiotropium istotną 12-procentową redukcję śmiertelności całkowitej oraz 23-procentową redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej [32]. Stosowanie tiotropium wiązało się ponadto z istotnym zmniejszeniem częstości zawałów serca, niewydolności serca oraz udarów mózgu o odpowiednio 22, 18 i 3% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [34].

Ważną grupę zdarzeń niepożądanych związanych z działaniem cholinolityków stanowią zaburzenia rytmu serca. W łącznej analizie 19 randomizowanych badań najczęściej raportowaną arytmia była tachykardia, która wystąpiła u 0,4% chorych otrzymujących tiotropium oraz u 0,3% chorych otrzymujących placebo. Co istotne, nie wykazano różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania tachyarytmii nadkomorowych, w tym migotania przedsionków (0,3% w grupie tiotropium v. 0,4% w grupie przyjmującej placebo) [35].

## Bezpieczeństwo kardiologiczne bromku aklidyny

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z układem sercowo-naczyniowym raportowanym podczas przyjmowania bromku aklidyny była, podobnie jak w przypadku pozostałych leków z tej grupy, tachykardia występująca jednak u mniej niż 1% pacjentów (1% u chorych otrzymujących bromek aklidyny w dawce 200  $\mu$ g oraz 0% przy dawce 400  $\mu$ g) [36].

Efekt działania bromku aklidyny w dawce 200 lub 800  $\mu$ g na długość odstępu QT, w porównaniu z placebo, lub 400 mg moksifloksacyny był przedmiotem oceny w jednym z badań I fazy [37]. Na podstawie wykonywanych seryjnie badań elektrokardiograficznych nie obserwowano wpły-

wu leku na czas trwania skorygowanego odstępu QT (QTc). Podobnie w badaniach III fazy — ATTAIN oraz ACCORD COPD I, nie obserwowano niekorzystnego wpływu bromku akolidyny ani na parametry elektrokardiograficzne, ani wartości ciśnienia tętniczego [8, 9].

Ryzyko działań niepożądanych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego, może istotnie wzrosnąć w sytuacji przedawkowania leku. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymali drogą wziewną jednorazową dawkę do 6000  $\mu$ g bromku akolidyny nie obserwowano jednak układowych działań przeciwocholinergicznym [38].

Bezpieczeństwo kardiologiczne bromku akolidyny było przedmiotem oceny we wszystkich badaniach klinicznych i nie wykazano negatywnego wpływu leku na układ sercowo-naczyniowy.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, bromek akolidyny należy stosować ostrożnie u chorych, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy byli hospitalizowani z powodu niewydolności serca w klasie III lub IV według NYHA (*New York Heart Association*), którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli zawał serca lub epizod niestabilnej choroby wieńcowej, oraz u których w ostatnich 3 miesiącach zdiagnozowano zaburzenia rytmu serca [37]. Jest to grupa pacjentów często wykluczanych z badań klinicznych, u których pojawienie się ewentualnych działań antycholinergicznym może nieść za sobą najpoważniejsze konsekwencje.

Ze względu na to, że długodziałające cholinolityki będą stosowane u wielu chorych łącznie z długodziałającymi  $\beta_2$ -mimetykami, które same w sobie nie są lekami obojętnymi kardiologicznie, wysokie bezpieczeństwo bromku akolidyny (jednego z LAMA) jest jego atutem w wyborze.

### **Rola lekarza pierwszego kontaktu w leczeniu POChP**

Rola lekarza rodzinnego w sprawowaniu opieki nad tego typu pacjentem jest wielokierunkowa, wielozadaniowa i obejmuje wiele zagadnień związanych z codziennym funkcjonowaniem chorego i jego rodziny. Najważniejsze kierunki działań lekarza rodzinnego:

- spowolnienie postępu choroby;
- poprawa komfortu życia pacjenta poprzez łagodzenie objawów chorobowych, poprawę wydolności oddechowej, zmniejszenie liczby zaostrzeń;
- zmniejszenie częstości hospitalizacji;
- opóźnienie wystąpienia niepełnosprawności i śmierci chorego;

- terapia dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwarunkowań kulturowych i lokalnych;
- usunięcie ze środowiska pacjenta czynników wpływających negatywnie na postępowanie choroby;
- edukacja pacjenta i jego rodziny;
- kontrola aktywności choroby i intensywności objawów chorobowych za pomocą testów i miarodajnych skal (GOLD 2013);
- ocena odpowiedzi na leczenie, identyfikacja czynników obniżających odpowiedź, poprawa odpowiedzi terapeutycznej.

### **Leczenie farmakologiczne POChP w POZ i współpraca lekarza rodzinnego z pulmonologiem**

Lekarz rodzinny odgrywa kluczową rolę w terapii chorego na POChP, prowadzi terapię tegoż pacjenta i jest za nią odpowiedzialny. W przypadku zaostrzenia objawów chorobowych, lekarz rodzinny ocenia aktywność choroby i kieruje pacjenta do pulmonologa lub zaleca jego hospitalizację.

Lekarz rodzinny prowadzi terapię chorego na POChP na podstawie rekomendacji pulmonologa i wyników badania spirometrycznego w porozumieniu z pulmonologiem. To lekarz rodzinny ocenia aktywność choroby i kieruje do pulmonologa w razie trudności w uzyskaniu optymalizacji leczenia, braku odpowiedzi na stosowane leczenie, w okresie zaostrzeń.

Wyniki badania włoskiego nad zastosowaniem międzynarodowych wytycznych w diagnostyce i leczeniu POChP przez lekarzy rodzinnych wykazały, że opieka nad tą grupą chorych nie jest optymalna, a programy edukacyjne dla lekarzy mają ograniczone zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej [40]. Najważniejsze nieprawidłowości:

- rozpoznanie POChP jest oparte w większości wyłącznie na objawach klinicznych;
- wykorzystanie badania spirometrycznego w diagnostyce i leczeniu jest zbyt małe; lekarze rodzinni częściej posługują się badaniem radiologicznym w diagnostyce i leczeniu;
- w większości przypadków stosowane leczenie jest niewłaściwe, nie jest optymalne i nie wiąże się go z wartością FEV<sub>1</sub>;
- liczba chorych na POChP nie jest odpowiednio oszacowana;
- wydaje się, że lekarze rodzinni przywiązują więcej uwagi do leczenia objawów niż diagnozowania przewlekłych przyczyn.

Ponad 77% chorych na POChP otrzymuje złożone schematy leczenia (z dwóch i więcej leków). Ważny jest także wybór odpowiedniego

inhalatora, łatwego w użyciu, co warunkuje kliniczną skuteczność leczenia. W sprawowaniu codziennej opieki nad pacjentem i w uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na terapię, ważną odgrywają także przekonania, doświadczenia oraz zachowania pacjenta [41].

Akceptacja pacjenta, wiedza o swojej chorobie, radzenie sobie z nią, współpraca oraz komunikacja pomiędzy lekarzem rodzinnym a pacjentem i lekarzem rodzinnym a pulmonologiem są kluczowe w uzyskaniu optymalnej odpowiedzi na leczenie.

### Wnioski

Zgodnie z najnowszymi trendami leczenia i wytycznymi zarówno europejskimi, jak i amerykańskimi długodziałające leki antycholinergiczne (LAMA) powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu POChP u chorych z grupy B i powyżej, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, natomiast w przypadku chorych z grupy A są zalecane jako leczenie drugiego rzutu.

Długodziałające leki antycholinergiczne przyczyniają się do złagodzenia objawów POChP, zmniejszenia hiperinflacji płuc oraz częstości występowania zaostrzeń. Wykazano również, że regularne ich stosowanie poprawia stan zdrowia pacjenta i jakość życia.

Wielu chorych na POChP wskazuje na występowanie duszności w godzinach nocnych i wczesnoporannych mimo stosowanego leczenia, dlatego ważne jest stosowanie leczenia zabezpieczającego pacjenta w godzinach nocnych i porannych. Stosowanie leków antycholinergicznych rano i wieczorem wydaje się skutecznie zmniejszać liczbę objawów nocnych i wczesnoporannych, wtedy kiedy objawy sprawiają pacjentom najwięcej problemów.

Bromek aklidyny oprócz istotnej (nie mniejszej od tiotropium) poprawy parametrów spirometrycznych, prowadzi do znaczącego zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych w przebiegu POChP. Z jednej strony wpływa to na poprawę komfortu pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności, co jest szczególnie istotne w godzinach porannych, z drugiej poprawia jakość wypoczynku nocnego. Zauważalny jest zwłaszcza spadek duszności, kluczowego objawu POChP. Regularne stosowanie bromku aklidyny poprawia także znacząco wydolność wysiłkową chorych na POChP. W efekcie, zmniejszenie nasilenia objawów (szczególnie osłabienie duszności wraz z poprawą wydolności wysiłkowej) przekłada się na poprawę jakości życia pacjentów mierzonej

SGRQ oraz innymi standaryzowanymi kwestionariuszami. Poprawa QoL natomiast zwykle koreluje z akceptacją terapii przez pacjenta, zwiększając dodatkowo *compliance*, co jeszcze bardziej nasila pożądane efekty leczenia. Można sądzić, że terapia bromkiem aklidyny będzie dobrze przyjęta przez pacjentów, co niewątpliwie dodatkowo umocni jej skuteczność i wpływ na wskaźniki kliniczne zaawansowania choroby oraz przełoży się korzystnie na ekonomikę leczenia POChP.

**Bromek aklidyny jest lekiem bezpiecznym, nie ma wpływu na układ sercowo-naczyniowy, nie wywołuje objawów niepożądanych typowych dla leków antycholinergicznych. W badaniach klinicznych występowanie objawów niepożądanych w trakcie leczenia było na podobnym poziomie jak częstość tych objawów po placebo.**

Na podstawie dostępnych danych, bromek aklidyny wydaje się być, podobnie do pozostałych wziewnych cholinolityków, lekiem skutecznym, bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym. Posiada ponadto wiele właściwości, które mogą potencjalnie przekładać się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa w stosunku do pozostałych długodziałających wziewnych cholinolityków.

### Piśmiennictwo:

- Decramer M., Dahl R., Kornmann O. i wsp. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2013. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
- Górecka D., Jasse E., Pierzchała W., Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80: 220–254.
- Jones P.W., Brusselle G. i wsp. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 29.
- Decramer M., Dahl R., Kornmann O. i wsp. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD UPDATE 2014 [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- Cazzola M., Page C., Matera M.G. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of respiratory disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2012.12.006>.
- Gavaldà A., Miralpeix M., Ramos I. i wsp. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 331: 740–751.
- Sentellas S., Ramos I., Albertí J. i wsp. Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010; 39: 283–290.
- Kerwin E.M., D'Urzo A., Gelb A.F. i wsp. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012; 9: 90–101.
- Jones P.W., Singh D., Bateman E. i wsp. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.



10. [http://www.meetinstrumentenzorg.nl/Portals/0/bestanden/76\\_2\\_N.pdf](http://www.meetinstrumentenzorg.nl/Portals/0/bestanden/76_2_N.pdf)
11. Marszałek D. Bromek aklidyny (BretarisGenuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Analiza kliniczna, Warszawa październik 2013.
12. Agustí A., Calverley P.M.A. i wsp.; on behalf of the ECLIPSE investigators. COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Journal of COPD* 2011; 8: 39–51.
13. Beeh K.M. American Thoracic Society Meeting, Philadelphia, 17–22 May, 2013; P804.
14. Restrepo R.D., Alvarez M.T., Wittnebel L.D. i wsp. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int. J. COPD* 2008; 3: 371–384.
15. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. i wsp. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
16. Sharafkhaneh A., Majid H., Gross N.J. Safety and tolerability of inhalation anticholinergics in COPD. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2013; 5: 49–55.
17. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD* 2010; 5: 367–373.
18. Hataji O., Naito M., Ito K. i wsp. Indacaterol improves daily activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD* 2013; 8: 1–5.
19. Cazzola M., Segreti A., Stirpe E. i wsp. Energy expenditure and impact of bronchodilators in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104: 1490–1494.
20. Maltais F., Mahler D.A., Pepin V. i wsp. Effect of fluticasone/salmeterol plus tiotropium versus tiotropium on walking endurance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 539–541.
21. Waschki B., Kirsten A., Holz O. i wsp. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140: 331–342.
22. Maltais F., Celli B., Casaburi R. i wsp. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 580–587.
23. Rennard S.L., Scanlon P.D., Ferguson G.T. i wsp. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Drug Investig.* 2013; 33: 893–904.
24. Novara G., Galfano A., Secco S. i wsp. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur. Urol.* 2008; 740–763.
25. Chapple C.R., Khullar V., Gabriel Z., Muston D., Bitoun C.E., Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2008; 543–562.
26. Roehrborn C.G. Reporting of acute urinary retention in BPH treatment trials: importance of patient follow-up after discontinuation and case definitions. *Urology* 2002; 811–815.
27. Hargreave T.B., McNeill A.S. Acute urinary retention in men: the risks and outcomes with medical therapy. *Curr. Urol. Rep.* 2005; 263–270.
28. Singh S., Furberg C.D. Inhaled anticholinergics for chronic obstructive pulmonary disease: comment on Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2011; 920–922.
29. Stephenson A., Seitz D., Bell C.M. i wsp. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2011; 914–920.
30. Afonso A.S., Verhamme K.M., Stricker B.H., Sharafkhaneh A., Brusselle G.G. Inhaled anticholinergic drugs and risk of acute urinary retention. *BJU. Int.* 2011; 1265–1272.
31. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640–2646.
32. Dhein S., van Koppen C.J., Brodde O.E. Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol. Res.* 2001; 44: 161–182.
33. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
34. Celli B., Decramer M., Leimer I. i wsp. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137: 20–30.
35. Kesten S., Jara M., Wentworth C., Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695–1703.
36. Gelb A.F., Tashkin D.P., Make B.J. i wsp. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 107: 1957–1965.
37. Lasseter K.C., Aubets J., Chuecos F., Gil E.G. Aclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51: 923–932.
38. Jansat J.M., Lamarca R., Garcia Gil E., Ferrer P. Safety and pharmacokinetics of single doses of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47: 460–468.
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002211/WC500132661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf) (dostęp w dniu 17.01.2014 roku).
40. Bartella E., Zadra A., Vitacca M. COPD management in primary care: is an educational plan for GPs useful? *Multidisciplinary respiratory Medicine* 2013; 8: 1–7.
41. George J., Kong D.C., Thoman R. i wsp. Factors associated with medications nonadherence in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 3198–3204.

