

FARMAKOTERAPIE STABILIZOVANÉ CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI V ČESKÉ REPUBLICE

Viktor Kašák

LERYMED spol. s r.o., Oddělení respiračních nemocí, Praha

V článku je podán přehled současné farmakoterapie stabilizované chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) v České republice.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), farmakoterapie stabilizované CHOPN.

PHARMACOTHERAPY OF STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A contemporary review of pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Czech Republic is presented in this article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pharmacotherapy of stable COPD.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 90–96

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je v současné době druhou nejrozšířenější neinfekční nemocí na světě, kterou trpí 4–10 % všech obyvatel Země (1) a která již má ročně na svědomí 4,7 milionů úmrtí. Je pravděpodobné, že tato globální mortalita bude v roce 2030 více než dvojnásobná (2). Prevalence CHOPN v České republice (ČR) představuje 8 % dospělého obyvatelstva, neboť CHOPN není na rozdíl od astmatu nemocí dětí a dospívajících. V roce 2003 v ČR zemřelo na CHOPN 1 127 mužů a 684 žen, což představuje relativní úmrtnost (tj. relativní vyjádření počtu zemřelých na 100 000 obyvatel na onemocnění za kalendářní rok) 22,7 u mužů resp. 13,2 u žen (3). Celosvětová iniciativa proti chronické obstrukční plicní nemoci (GOLD) v roce 2001 ve svém základním dokumentu (4) formulovala základní cíle léčby CHOPN, kterými jsou:

prevence progresu nemoci, odstranění příznaků, zlepšení tolerance fyzické námahy, zlepšení kvality života, prevence a léčba komplikací, prevence a léčba exacerbací a redukce úmrtnosti. Od roku 2003 je podle GOLD platná nová pětistupňová klasifikace CHOPN podle její závažnosti. Nultý stupeň se však týká chronické bronchitidy bez průkazu obstrukce, teprve stadium I–IV je kompatibilní s diagnózou CHOPN (viz tabulka 1). Rozdělení na pět stadií umožňuje jednodušší terapeutický farmakologický i nefarmakologický přístup. Do nefarmakologických intervencí se řadí komplexní rehabilitace včetně nutričních opatření, dlouhodobá domácí oxygenoterapie, chirurgická léčba a samozřejmě základní podmínka úspěšné léčby CHOPN, kterou je absolutní zanechání kouření, což je podmínka *sine qua non* a jejím nesplněním se jakákoliv farmakologická intervence stává dubiozní. CHOPN byla a stále je ješ-

tě mnohdy chápána, jako obtížně léčitelná nemoc se špatnou odpovědí na jakoukoliv farmakoterapii. CHOPN je i nadále charakterizována progresivní obstrukcí dýchacích cest, vyjádřenou akcelerací roční deklinace hodnoty usilovně vydechnutého objemu za 1. sekundu (FEV₁), avšak vezmeme-li v úvahu komplexnější charakteristiky CHOPN, jako je dynamická i statická plicní inflace a s ní související tolerance fyzické námahy a dušnost, kvalita života, frekvence a tíže exacerbací, pak musíme konstatovat, že nové léky a nové léčebné přístupy učinily v současné době z CHOPN nemoc léčitelnou, i když nadále nemoc celoživotní. Popření terapeutické skepse se projevilo i ve sjednocení amerického a evropského standardu pro diagnózu a léčbu CHOPN, kde je formulována i nová definice nemoci, která zní: CHOPN je preventabilní a léčitelnou nemocí charakterizovanou obstrukcí dýchacích cest, jež není

Tabulka 1. Klasifikace CHOPN podle závažnosti

Stadium	Charakteristika	Komentář
0: rizikové	normální spirometrie chronické příznaky (kašel, expektorace)	Kašel a expektorace sputa často předchází mnoho let vývoji obstrukce. Všem pacientům v riziku CHOPN je nutno doporučit absolutní zanechání kouření.
I: lehké	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 80 % NH s chronickými nebo bez chronických příznaků (kašel, expektorace)	Pacient si ještě nemusí uvědomovat, že jeho funkce plic je již abnormální.
II: středně těžké	FEV ₁ /FVC < 70 % 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % NH s chronickými nebo bez chronických příznaků (kašel, expektorace)	Příznaky obvykle progredují a objevuje se námahová dušnost.
III: těžké	FEV ₁ /FVC < 70 % 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % NH s chronickými nebo bez chronických příznaků (kašel, expektorace)	Typické je zhoršení dušnosti, která limituje pacienta v jeho denních aktivitách. Začínají se objevovat exacerbace.
IV: velmi těžké	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ < 30 % NH nebo FEV ₁ < 50 % NH + PH, CP nebo RI	Kvalita života je zjevně zhoršena, exacerbace mohou být život ohrožující.

FVC – usilovná vitální kapacita, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu. Hodnota FEV₁ je udávána po bronchodilataci (postbronchodilatační hodnota FEV₁), NH – náležitá hodnota, PH – plicní hypertenze, CP – cor pulmonale, RI – chronická respirační insuficience

Je nutno si uvědomit, že nejčastější komplikace CHOPN, kterou je plicní hypertenze a cor pulmonale, řadí nemocné i se středně těžkou ventilační poruchou obstrukčního typu do stadia IV. Tito nemocní jsou při exacerbacích ohroženi rozvojem akutní respirační insuficience, či zhoršením chronické respirační insuficience a jejími komplikacemi, což může vést až ke smrti. Proto by měly být exacerbace pacientů ve stadiu IV vždy léčeny na lůžku v nemocnici.

plně reverzibilní. Obstrukce je obvykle progredující a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny, primárně zapříčiněné kouřením cigaret. I když je CHOPN primárně onemocněním plic, často vyvolává závažné systémové následky (5). V roce 2006 by měl být základní dokument GOLD zcela novelizován a vydán v tištěné podobě. Poslední elektronická novelizace stávajícího základního dokumentu GOLD je z července 2005 (6).

Hlavním akcelerátorem CHOPN jsou exacerbace, jejichž závažnost odpovídá tíži stabilizované CHOPN. Nemocní s těžkou a velmi těžkou CHOPN (stadium III a IV) jsou ohroženi častými exacerbacemi, které zhoršují progresi a tíži nemoci, zvyšují mortalitu, během hospitalizace zemře 2,5–10% hospitalizovaných a i prognózu po propuštění z nemocnice, kdy mortalita vrůstá během následných 12 měsíců o 16–43% a během následných 5 let o 45% (7). Exacerbace jsou vždy spojeny se zhoršením fyzických a sociálních aktivit pacientů, se zhoršením kvality života i běžných denních aktivit, se zhoršením emoční dysbalance, s finančními obavami, anxiitou, se zvýšenou únavností, což může vyústit v sexuální problémy, sociální izolaci, deprese a invalidizaci nemocného (8). CHOPN je nemocí se stále rostoucími celkovými finančními náklady. V roce 2003 publikovaném přehledu se pohybují roční náklady na léčbu jednoho pacienta s CHOPN od 522 \$ ve Francii až k 4 119 \$ v USA a nepřímé roční finanční náklady vyjádřené ztrátou produktivity na jednoho pacienta kolísají od 47 \$ v Itálii až po 1 527 \$ v USA (9). Je prokázáno, že 50–75% ročních přímých nákladů na léčbu CHOPN jde na vrub léčby exacerbací a že přímé náklady na léčbu exacerbace CHOPN rostou s tíží CHOPN. Je tedy zřejmé, že léčba, která zabrání vzniku exacerbací, sníží jejich četnost a tíži, příznivě ovlivní zátěž pacienta chronickou nemocí a redukuje finanční náklady na léčbu (5, 9–11).

Farmakoterapie stabilizované CHOPN

Léčbu CHOPN lze rozdělit na léčbu stabilizované CHOPN a na léčbu exacerbací CHOPN. Jak

léčba stabilizované CHOPN, tak léčba její exacerbace má komponentu farmakologickou a nefarmakologickou. Léčebné farmakologické schéma stabilizované CHOPN je jako u astmatu stupňovité (viz tabulka 2), ale proti astmatu se u stabilizované CHOPN s léčbou, tj. s její intenzitou a dávkováním, neklesá na nižší stupně. Farmakoterapie CHOPN je stále v podstatě pouze symptomatická zmírňující příznaky nebo komplikace, modernější léky navíc snižují četnost a tíži exacerbací CHOPN. Do farmakoterapie CHOPN zatím nebylo zařazeno tak účinná protizánětlivá látka, která by přinesla takový kvalitativní obrat ve farmakoterapii, jaký přinesly inhalační kortikosteroidy v léčbě astmatu. To ovšem neznamená, že zánětlivá komponenta CHOPN není stávající farmakoterapií vůbec ovlivněna, ale protizánětlivý účinek mnohých léků je zatím pouze částečný.

1. Inhalační beta2-mimetika s krátkodobým účinkem (SABA – short acting beta2-agonists)

Předepisují se k prevenci nebo ke zmírnění příznaků buď podle potřeby nebo pro pravidelné užívání. Obecně u CHOPN platí, že depozice částic je větší v centrálních dýchacích cestách s fixovanou obstrukcí a snižená při nízkém inspiračním průtoku. Všechny druhy bronchodilatačních léků zvyšují u CHOPN odolnost vůči tělesné zátěži, aniž významně zlepšují FEV₁. Mezi SABA patří **salbutamol**, **bricanyl**, **terbutalin**. Ve srovnání s perorální léčbou přináší léčba inhalačními beta2-mimetiky s rychlým nástupem účinku menší výskyt nežádoucích účinků, jako jsou kardiiovaskulární stimulace, třes kosterního svalstva a hypokalémie.

2. Inhalační beta2-mimetika s dlouhodobým účinkem (LABA – long acting beta2-agonists)

LABA tj. **formoterol**, **salmeterol**, jsou u CHOPN indikována tam, kde je nutno podávat sympatomimetika pravidelně tj. od CHOPN II stadia, neboť podávání 2x denně je efektivnější, než podávání 3–4x denně. Léčba CHOPN samotnými LABA přináší též snížení počtu exacerbací. Ze studií vyplývá, že salmeterol je v účinnosti méně konzistentní než formoterol. LABA však mají příznivý efekt u pacientů

s častými bakteriálními exacerbacemi CHOPN, protože snižují poškození respiračního epitelu indukované *Haemophilus influenzae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Léčba LABA způsobuje ve srovnání s perorální aplikací menší nežádoucí účinky, jako jsou kardiiovaskulární stimulace, třes kosterních svalů a hypokalémie. Citlivost vůči extrapulmonálním účinkům všech beta2-mimetik je velmi individuální. Negativní kardiiovaskulární účinky LABA jsou častější u pacientů, kteří mají díky komorbiditě a souběžné léčbě sklon k arytmiím (12, 13). Recentně publikovaný kritický přehled 12 klinických studií upřednostňuje léčbu tiotropiem (LAMA) nad léčbou samotnými LABA (14).

3. Perorální nebo parenterální beta 2-mimetika s krátkodobým účinkem

Perorální či parenterální formy beta2-mimetik s krátkodobým účinkem mají nevýhodu ve větší četnosti a tíži nežádoucích účinků této skupiny léků, jako jsou kardiiovaskulární stimulace, tremor kosterního svalstva, hypokalémie a podrážděnost, zvláště pokud jsou kombinovány s theofyliny. Tato forma podávání by měla být vyhrazena pro nemocné, kteří dobře nezvládají inhalační techniku. Na našem trhu je prakticky dostupný jen: **salbutamol** se podává v dávce 3x1 tbl. **Prokaterol** a **klenbuterol** jsou sice beta2-mimetika s krátkodobým účinkem, ale tablety se podávají po 12 hodinách, nikoliv jako úlevový lék. Jediným injekčním beta2-mimetikem je **terbutalin**, který se podává s. c. v dávce 0,25–0,5mg tj. 0,5–1,0ml maximálně 4x denně nebo i. v. 0,25–0,5mg tj. 0,5–1,0ml naředěné 10ml fyziologického roztoku v pomalé asi 5 minutové injekci či v infuzi 0,005 mg/min. Terbutalin v injekční formě by měl být vyhrazen pro nemocní léčbu těžké exacerbace CHOPN.

4. Inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem (SAMA – short acting muscarinic antagonist)

Nejdůležitějším působením anticholinergik u nemocných s CHOPN je blokáda acetylcholinového účinku na M3 receptorech jenž vede ke zmírnění bronchokonstrikce a ke zmenšení produkce hlenu

Tabulka 2. Léčba stabilizované CHOPN

Stadium	Vyhnutí se rizikovým faktorům (zanechání kouření) Očkování proti chřipce	Přidat Bronchodilatancia s krátkodobým účinkem podle potřeby	Přidat Jedno nebo více bronchodilatacíí s dlouhodobým účinkem (LABA, LABA) Rehabilitaci	Přidat IKS	Přidat DDOT Zvažit Chirurgickou léčbu
0 – rizikové	XXXXXX				
I – lehké	XXXXXX	XXXXXX			
II – střední	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX		
III – těžké	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
IV – velmi těžké	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

LABA – inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem, LABA – inhalační beta2-mimetika s dlouhodobým účinkem, IKS – inhalační kortikosteroidy, DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie (pozn. XXXXX znamená použitelnost pro danou situaci)

v subkumózních žlázkách. **Ipratropium bromid** je neselektivní aticholinergikum, které současně s blokádou M3 receptorů nevýhodně blokuje i M2 receptory. Ipratropium bromid se předepisuje k prevenci nebo ke zmírnění příznaků buď podle potřeby nebo pro pravidelné užívání. Na našem trhu je ipratropium bromid samostatně, který by se měl při pravidelném podávání dávkovat 4x2 – 4x4 vdechy. Ipratropium v kapslích po 0,2 mg obsahuje vyšší dávku ipratropia umožňující pravidelné podávání 3x1 inhaletu denně, jenž se inhaluje pomocí Inhalátoru M, jehož nevýhodou je nutnost vyvinutí poměrně vysoké vrcholové nádechové rychlosti (PIF) kolem 60 l/min. K dispozici je rovněž roztok 0,025 % roztok ipratropia, kdy v 1 ml roztoku tj. 20 kapek je 250 µg ipratropia. Roztok je určený k léčbě akutní exacerbace CHOPN pomocí nebulizátoru, kdy se podává 0,5–2,0 ml ve 4 ml fyziologického roztoku. Použití vlhkého nebulizovaného roztoku s obličejovou maskou může způsobit akutní glaukom přímým působením roztoku na oči. **Ipratropium v kombinaci s fenoterolem** je aerosolu, kapslích, ale též v roztoku, který se používá k nebulizaci. Z nežádoucích účinků ipratropia je nejčastější suchost v ústech a horká chuť, ale není ovlivněna sekrece hlenu. Při aplikaci ipratropia je nutno se vyvarovat kontaktu preparátu s očima zvláště je třeba zvýšené opatrnosti u nemocných s glaukomelem s úzkým úhlem. Vysoké dávky ipratropia mohou způsobit obtíže nemocných s hyperplazií prostaty nebo s obstrukcí hrdla močového měchýře.

5. Inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem (LAMA – long acting muscarinic antagonist)

Tiotropium bromid je specifický, kompetitivní, reverzibilní antagonist muskarinových tj. M₁ a M₃ receptorů s dlouhodobým působením, které trvá minimálně 24 hodin, což umožňuje jeho podávání 1x denně. Selektivita tiotropia spočívá v jeho klinické selektivitě, neboť tiotropiem navozená blokáda M₂ receptorů trvá 3,6 hodin, kdežto blokáda M₁ receptorů trvá 14,6 hodiny a blokáda M₃ receptorů trvá 34,7 hodin. Blokádou cholinergních receptorů má tiotropium též protizánětlivý účinek, neboť mediátor acetylcholin přímo působí na zvýšení počtu neutrofilů. Léčba tiotropiem je ve srovnání s léčbou ipratropiem ve všech parametrech efektivnější (15). Klinickými studiemi, které zatím nejdéle trvaly 1 rok, bylo prokázáno, že tiotropium je dosud jediný lék, který dovede zastavit progresi obstrukce u CHOPN, díky snížení hyperinflace plic (tj. v podstatě farmakologická volumredukce) zlepšuje toleranci fyzické zátěže, snižuje četnost a tíži exacerbací CHOPN a zlepšuje kvalitu života nemocných (16). Rozsáhlá multicentrická čtyřletá klinická studie UPLIFT, kte-

rá si klade za cíl mj. zhodnotit vliv tiotropia i na mortalitu pacientů s CHOPN, začíná v současné době čtvrtý rok svého trvání. Tiotropium má minimální nežádoucí účinky typické pro všechna inhalační anticholinergika a nemá nežádoucí interakce s ostatními léky podávanými při léčbě CHOPN nebo u komorbidit. Opatrnosti je třeba pouze u nemocných s těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu pod 50 l/min.). K inhalaci tiotropia je určen inhalační systém HandiHaler, jehož výhodou je efektivní účinnost i při nízkých nádechových rychlostech (PIF do 15 l/min.), takže nemocní i s těžkými formami CHOPN nemají s inhalací tiotropia potíže. Při léčbě tiotropiem není vhodné pravidelné podávání jiných preparátů s inhalačními anticholinergiky. Tiotropium bromid je indikován u všech forem CHOPN, v ČR je povolen jen pro léčbu nemocných s CHOPN stadii II–IV. Recentně publikovaná studie léčby pacientů s CHOPN kombinací tiotropia a formoterolu podávané 1x denně přinesla průkaz většího účinku kombinované léčby ve srovnání se samostatnou léčbou tiotropiem či formoterolem podávaného 2x denně (17). V současné době je tiotropium považováno za lék první volby léčby stabilizované CHOPN (15, 18, 19).

6. Metylantiny (teofyliny)

Teofylin je u CHOPN účinný, ale vzhledem k jeho toxicitě je dávana přednost inhalačním bronchodilatacím. Kombinace teofylinu s inhalačními beta2-mimetiky nebo anticholinergiky může přinést zlepšení plicních funkcí i celkového zdravotního stavu. Všechny studie, které prokazují účinnost teofylinu u CHOPN, byly prováděny s protražovaně působícími přípravky, proto jsou preferovány teofyliny a aminofylin s prodlouženým účinkem. Teofyliny jsou bronchodilatační léky, které mají extrapulmonární účinky, včetně účinku protizánětlivého a pozitivního účinku na respirační svaly. Bronchodilatační účinek teofylinů spočívá v neselektivní slabé inhibici fosfodiesterázy (PDE) a je patrný až při vysokých plasmatických koncentracích (> 10 mg/l), zatímco dosud neobjasněný protizánětlivý účinek, který nespočívá v inhibici fosfodiesterázy, je patrný při nižších koncentracích (5–10 mg/l). Přítomnost PDE destabilizuje hydrolyzáci a degradaci koncentraci intracelulárních cyklických nukleotidů (cAMP- cyklický adenosin monofosfát, cGMP – cyklický guanosin monofosfát). Tím se snižuje úroveň fyziologické odpovědi na některé hormony, neurotransmitery a určité léky. Cyklické nukleotidy potlačují aktivitu zánětlivých buněk v dýchacích cestách a zprostředkují relaxaci hladné svaloviny prostřednictvím aktivace proteinkinázy A a B. Teofyliny svou aktivací histon-deacetylázy2 (HDAC2) restaurují působení IKS u kuřáků astmatiků a částečně i u pacientů s CHOPN,

kde je jinak přítomna sekundární chromatinová kortikorezistence (20).

Teofyliny jsou především používány jako aditivní bronchodilatacia u pacientů od středně těžké CHOPN. Teofyliny mohou ve vysokých dávkách (10 mg/kg tělesné hmotnosti a více) způsobovat signifikantní nežádoucí účinky, kterým se lze všeobecně vyhnout přiměřeným dávkováním a monitorováním. Individuální potřeba pacienta je různá, ale obecně je doporučeno udržovat během dlouhodobé léčby teofyliny ustálenou sérovou koncentrací teofylinu mezi 5 a 15 mg/l. Monitorování sérové koncentrace teofylinu je doporučeno při zahájení a pozdější preskripci léčby vysokými dávkami teofylinu (10 mg/kg tělesné hmotnosti) a při výskytu nežádoucích účinků při obvyklé dávce teofylinu, nedostaví-li se očekávaný terapeutický účinek a jsou-li očekávány známé situace, které změny metabolismu teofylinů (např. horečnaté nemoci, těhotenství, jaterní nemoci, městnavá srdeční slabost a užívání některých dalších léků, které jsou též metabolizovány cytochromovým systémem P 450, jako jsou cimetidin, určité chinolony a makrolidy). Teofyliny naopak rychleji odbourávají děti a kuřáci.

7. Inhalační kortikosteroidy (IKS)

IKS jsou indikovány k dlouhodobé léčbě CHOPN stadia III a IV při intenzivních příznacích a zlepšení ve spirometrii nebo při opakovaných exacerbacích. Pokud se IKS podávají bez kombinace s LABA jsou doporučeny jejich střední a vysoké dávky (viz tabulka 3). Zprvu vágní postavení IKS v léčbě stabilizované CHOPN bylo v posledních dokumentech precizováno (5, 6), neboť mezinárodní, randomizované, placebem kontrolované klinické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba IKS snižuje u pacientů se středně těžkou – těžkou CHOPN frekvenci a tíži exacerbací o 20–30 %. Následná analýza studií navíc ukázala, že největší profit byl zjištěn u pacientů jejichž postbronchodilatační hodnota FEV₁ byla pod 50 % náležité hodnoty (21–23). Recentně publikovaná studie prokázala, že vysazení IKS pacientům s CHOPN, kteří jsou IKS dlouhodobě léčeni, navozuje akutní i dlouhodobé zhoršení CHOPN zvláště u pacientů

Tabulka 3. Ekvipotentní dávky IKS v µg pro dospělé

	nízká dávka	střední dávka	vysoká dávka
BDP-CFC	200–500	500–1 000	> 1 000
BDP-HFA	100–250	250–500	> 500
BUD	200–600	600–1 000	> 1 000
FP	100–250	250–500	> 500
CIC	80–160	80–160	

BDP – CFC beklomethason dipropionat, kde je hnací plyn CFC, CFC – HFA beklomethason dipropionat, kde je hnací plyn HFA, BUD – budesonid, FP – flutikason propionat, CIC – ciklesonid

se stadii CHOPN III–IV. Randomizované studie zatím neprokázaly příznivý vliv léčby IKS na mortalitu pacientů s CHOPN, ale observačními studiemi bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba IKS je spojena se 16–24% snížením počtu rehospitalizací i s 29% snížením mortality pacientů s CHOPN ve srovnání s referenční skupinou léčenou pouze inhalačními beta2-mimetiky s krátkodobým účinkem (24–26). Největší profit z léčby IKS podáváním v monoterapii mají nemocní především s eozinofilním fenotypem CHOPN. U ostatních pacientů s CHOPN existuje relativní kortikorezistence označovaná též jako chromatinová rezistence, která se dá částečně zvládnout současným podáváním IKS s LABA nebo IKS s teofyliny (20, 27).

Místní nežádoucí účinky IKS zahrnují orofaryngeální kandidózu, dysfonii a příležitostný kašel z iritace horních dýchacích cest, ale těmito účinkům lze většinou předejít používáním inhalačního nástavce. Výplachem úst po inhalaci (vypláchnutí vodou, vykloktání a vyplivnutí) a používáním inhalačního nástavce je možné zabránit orální kandidóze. Všechny v současné době dostupné IKS jsou absorbovány z plic a jsou tak nevyhnutelně absorbovány systémově. Riziko systémových nežádoucích účinků IKS závisí na dávce a potenci kortikosteroidů stejně tak jako na jejich biologické dostupnosti, absorpci ve střevě, metabolismu při prvním průchodu játry a poločasu jejich systémově absorbované frakce i na inhalačním systému. Proto bude systémový účinek rozdílný pro různé IKS. Současné důkazy svědčí o tom, že u dospělých není systémový účinek inhalačních kortikosteroidů problémem do dávky 500–1 000 µg BDP nebo jeho ekvivalentu. Dlouhodobá léčba vysokými dávkami IKS je spojena se systémovými účinky zahrnujícími snadnou zranitelnost kůže, adrenální supresi snížení kostní minerální denzity. IKS byly také v průřezových studiích pacientů s astmatem spojovány s kataraktou a glaukomem, ale prospektivní studie žádný výskyt postkapsulární katarakty neprokázaly. U pacientů s CHOPN takovéto studie chybí. Klinický význam adrenální suprese nebo snížení osteoblastické aktivity během léčby vysokými dávkami IKS není dosud znám. Obtíž určení klinického významu spočívá v odlišení účinku vysokých dávek IKS od účinku kúry perorálních kortikosteroidů, kterou užívají pacienti s exacerbacemi CHOPN. Na vzniku osteoporózy u pacientů s CHOPN se podílejí i systémové účinky CHOPN, snížená mobilita i věkový faktor. Neexistují žádná data u možném riziku vzniku či reaktivace plicní tuberkulózy při léčbě IKS nebo na kalciový metabolismus a kostní denzitu v podvyživené populaci. Naopak, bylo prokázáno, že IKS snižují riziko vzniku akutního infarktu myokardu u nemocných s CHOPN. Na našem trhu je nyní z IKS dostupný **beklometason dipropionat (BDP)**,

budesonid (BUD) a **flutikason propionat (FP)** a nově k nim přibyl v roce 2005 **ciclesonid (CIC)**, který však dosud nemá v indikaci léčbu CHOPN.

8. Fixní kombinace

Indikace fixní kombinace tj. IKS a LABA v jednom inhalátoru v dlouhodobé léčbě CHOPN je logickým pokračováním samostatné léčby LABA a IKS. Fixní kombinace mají výhodu ve větším synergickém intracelulárním účinku obou komponent, jak bylo prokázáno *in vitro*, *in vivo* i mnoha klinickými studiemi v léčbě astmatu (28). Farmakologická prevence exacerbací fixními kombinacemi představuje nejhmatatelnější přínos této léčby (29). V roce 2003 byly publikovány tři rozsáhlé dvanáctiměsíční studie, které si kladly za cíl zhodnotit účinnost a bezpečnost léčby CHOPN fixními kombinacemi v porovnání se samostatným podáváním obou jejich komponent a s placebem. Ve studii TRISTAN byla zkoumána **fixní kombinace salmeterol/flutikason** (30). Výsledky prokázaly vyšší účinnost fixní kombinace ve všech sledovaných ukazatelích ve srovnání s oběma samostatně podávanými komponentami a mj. ve srovnání s placebem 42% snížení počtu exacerbací. Následným tříletým pokračováním studie TRISTAN byla v roce 2005 dokončena klinická studie TORCH, která měla mj. za cíl zhodnotit vliv léčby fixní kombinace na mortalitu pacientů s CHOPN. Výsledky studie zatím nebyly publikovány. Klinická účinnost **fixní kombinace budesonid/formoterol** a především redukce vlivu exacerbací na průběh CHOPN byl srovnáván ve dvou dvanáctiměsíčních dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (31, 32). Kombinace budesonid/formoterol prodlužuje čas do první exacerbace ve srovnání s ostatními léčebnými skupinami ($p < 0,05$), což má za následek oddálení zhoršení nemoci a udržování zdravotního stavu. Medián do první exacerbace byl největší ve skupině budesonid/formoterol 254 dnů, zatímco ve skupině s budesonidem byl 178 dnů, ve skupině s formoterolem 154 dnů a ve skupině s placebem 96 dnů. Snížení rizika první exacerbace ve srovnání s placebem je největší pro budesonid/formoterol -28,5 %, pro budesonid -7,5% a pro formoterol je dokonce +1,5%. Rovněž počet exacerbací v obou studiích je nejmenší ve skupině budesonid/formoterol a ve srovnání s placebem byla prokázána 24% redukce počtu exacerbací. Léčba samotným budesonidem je schopna redukovat počet exacerbací, což však nedokáže léčba samotným formoterolem. Kombinace budesonid/formoterol rovněž významně redukuje potřebu léčby perorálními kortikosteroidy během exacerbací ve srovnání s placebem a tento benefit je větší než souhrn redukcí pro obě komponenty podávané samostatně. Kombinace budesonid/formoterol signifi-

kantně snižuje celkové příznakové skóre, počet nočních probuzení i použití úlevové léčby ve srovnání s placebem nebo s budesonidem a nesignifikantně ve srovnání s formoterolem. Kombinace budesonid/formoterol signifikantně zlepšuje plicní funkci ve srovnání s placebem a s budesonidem ($p < 0,001$) a je schopna udržet toto zlepšení po celou dobu trvání studie, což však není patrné u obou aktivních komponent podávaných samostatně. Zlepšení PEF je patrné od druhého dne podávání léku, jež přináší pacientům pozitivní vjem okamžitého účinku léčby. Snášitelnost aktivní léčby byla v obou studiích stejná, rovněž počet nepříznivých událostí nebo závažných nepříznivých událostí by stejný. Kvalita života pacientů vstupujících do studií byla špatná. Zlepšení kvality života pacientů léčených fixní kombinací v podobně uspořádaných klinických studiích bylo větší ve srovnání s podáváním jednotlivých komponent a signifikantně větší ve srovnání s placebem. Léčba kombinací budesonid/formoterol přináší signifikantní zlepšení kvality života a navíc je schopna tento benefit dlouhodobě udržet. Toto zlepšení je pro pacienty klinicky zjevné a největší účinek na kvalitu života pacientů přináší snížení počtu exacerbací. Obě fixní kombinace jsou dostupné v multidávkových inhalačních systémech pro práškovou formu léku (60–120 dávek), vybavených mechanickým počítadlem, které udává zbývajících počet dávek. Možné nežádoucí účinky fixních kombinací jsou stejné, jako nežádoucí účinky jednotlivých složek fixní kombinace. Pro nemocné představuje fixní kombinace kromě lepšího účinku i značné zjednodušení léčby a je jimi velmi dobře přijímána. Fixní kombinace jsou v ČR indikovány pro léčbu CHOPN stadia III a IV za podmínky dobré compliance nemocného, včetně absolutního zanechání kouření.

9. Selektivní inhibitory fostodiesterázy 4 (PDE₄)

Selektivní inhibitory PDE₄ představují skupinu léků, která má zatím prokázanou největší protizánětlivý účinek u pacientů s CHOPN. Mezi selektivní inhibitory PDE₄ podávané perorálně patří více selektivní **cilomilast** a méně selektivní **roflumilast** a látka označená jako AWD 12–281. Menší selektivita roflumilastu k izoenzymům PDE₄ (A–D) je jeho klinickou předností, neboť roflumilast má menší výskyt nežádoucích účinků, především nauzey a vomitu, než cilomilast, který je selektivnější pro PDE₄ D a jehož nežádoucí účinky jsou příčinou, proč dosud nebyl zaveden do klinické praxe. Morfologickými studiemi bylo prokázáno, že léčba selektivními inhibitory PDE₄ u pacientů s CHOPN redukuje počet zánětlivých a strukturálních buněk i koncentraci zánětlivých mediátorů a zlepšuje funkci plic, což koresponduje s lepší tolerancí fyzické námahy i se zlepšením kvality života. Výhodou roflumilastu, který je 100x potentnější než cilomilast,

je možnost podávání v denní dávce 1x 1 tbl (33). V dohledné době budou publikovány výsledky 6–12 měsíčních klinických studií s podáváním roflumilastu v dávce 250–500 µg 1x denně, do kterých bylo zařazeno přes 4 000 pacientů s CHOPN. Inhibitory PDE₄ nejsou zatím v ČR registrovány.

10. Alfa1-antitrypsin

Léčba alfa1-antitrypsinem (AAT) je indikována u mladých nemocných s vrozeným deficitem tohoto enzymu a s prokázaným emfyzémem (34). V ČR je substituční léčba AAT dostupná od 1. 1. 2006. Pro nesmírnou ekonomickou náročnost substituční léčby AAT, která představuje částku kolem 2 mil. Kč za rok, je její aplikace umožněna v pouze v jednom centru v ČR, kterým je Pneumologická klinika FN v Praze 4-Krči. Substituční léčbu ATT indikuje pneumolog pověřený vedením centra ve FTN u nemocných s CHOPN stadia II-IV, kteří splňují všechna následující kritéria: geneticky prokázaný defekt AAT (u homozygotů přítomnost alely PI*ZZ nebo PI*null, u heterozygotů přítomnost alely PI*MZ nebo PI*SZ, kde je nutno současně prokázat sníženou sérovou koncentraci AAT pod 50–80 mg/dl), hodnotu FEV₁ < 60 a absolutní zanechání kouření. Písemný návrh substituční léčby AAT podléhá schválení revizním lékařem zdravotní

pojišťovny. AAT se podává v nitrožilní infuzi v dávce 60 mg/1 kg hmotnosti pacienta 1x týdně, alternativní dávkovací schéma představuje dávku 250 mg/1 kg hmotnosti pacienta 1x měsíčně (35).

11. Mukolytika

V dokumentu GOLD není u stabilizované CHOPN doporučena dlouhodobá léčba touto skupinou léků, ale v dokumentu NICE (36) je doporučena dlouhodobá léčba mukolytiky, pokud má nemocný problémy s expektorací vazkého sputa a pokud mu dlouhodobá léčba přinese zmírnění obtíží a zlepšení průběhu CHOPN. K dlouhodobé léčbě jsou doporučována **mukolytika s antioxidačním účinkem**, která snižují četnost exacerbací. Jedná se o N-acetylcystein a erdostein. **N-acetylcystein (NAC)** je k dispozici i v injekční formě. Výsledky zatím největší dlouhodobé klinické studie BRONCUS s NAC, které byly publikovány v roce 2005, však neprokázaly očekávaný dlouhodobý příznivý efekt na průběh CHOPN. **Erdostein**, který má i protizánětlivou aktivitu a snižuje adhezivitu bakterií, čímž dochází i ke snížení možnosti vzniku exacerbace bakteriální etiologie a zamezuje i bakteriální kolonizaci dolních dýchacích cest. Erdostein navíc zvyšuje koncentraci a tím i účinnost amoxicilinu, čehož se dá

využít při léčbě exacerbace CHOPN bakteriální etiologie. Nevýhodou erdosteinu je jeho zatím omezená dostupnost na trhu v některých státech Západní Evropy. Tento faktor má vliv na zařazení erdosteinu do multicentrických klinických studií. Negativní výsledky studie BRONCUS nelze aplikovat na dlouhodobé podávání a působení erdosteinu v léčbě pacientů s CHOPN, neboť klinická studie ECOBES a osmiměsíční klinická studie EQUALIFE s erdosteinem přinesly pozitivní výsledky (37).

12. Vakcinace

U nemocných s CHOPN je doporučena pravidelná nejméně každoroční **protichřipková vakcinace**. Vakcína se aplikuje intramuskulárně do ramene. Pro seniory je nejvýhodnější adjuvantní vakcína (Fluad). Všeobecné doporučení **očkovaní pneumokokovou vakcínou** u pacientů s CHOPN je stále zvažováno. Pneumokoková vakcína (Pneumo 23) obsahuje 23 virulentních sérotypů pneumokoka a je nutno jí aplikovat každých 5 let. Aplikace pneumokokové vakcíny není v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. U seniorů s chronickým respiračním onemocněním je prokázáno, že kombinace vakcinace chřipkovou a pneumokokovou vakcínou snižuje riziko hospita-

lizace pro pneumonie nebo pro chřipku o 50 % a riziko úmrtí dokonce o 70 %.

13. Systémové kortikosteroidy

Dlouhodobé podávání perorálních kortikosteroidů se při léčbě stabilizované CHOPN nedoporučuje. Rovněž se nedoporučuje provádět terapeutický test dvoutýdenním podáváním 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu, neboť má spornou prediktivní hodnotu pro účinnost dlouhodobé léčby IKS u CHOPN. Je dokonce prokázáno zvýšení rizika úmrtí nemocných s těžkými formami CHOPN, kteří jsou dlouhodobě léčeni systémovými kortikosteroidy a toto riziko je závislé na denní dávce perorálních kortikosteroidů. Podání systémových kortikosteroidů má své opodstatnění pouze při léčbě akutní exacerbace CHOPN (5, 6, 36).

14. Nedoporučené léky u stabilizované CHOPN, nedoporučené léky v léčbě cor pulmonale

U stabilizované CHOPN není doporučeno preventivní podávání antibiotik a imunoregulanci. Rovněž nejsou doporučena k dlouhodobému podávání antitusika, vazodilatancia a ani respirační stimulancia. Podávání narkotik a sedativ je u CHOPN kontraindikováno. V léčbě stabilizované CHOPN je třeba zvýšené opatrnosti při podávání beta-blokátorů indikovaných pro komorbidity kardiovaskulárního

systému, které mohou navozovat bronchokonstrikci. Kromony a cysteinylóvé antileukotrieny nejsou u CHOPN účinné. V léčbě cor pulmonale, které je s plicní hypertenzí nejčastější kardiovaskulární komplikací CHOPN, nejsou doporučeny ACE inhibitory, blokátory kalciového kanálu, alfa-blokátory a digoxin, s výjimkou pacientů s fibrilací síní (36).

Závěr

Pro farmakoterapii CHOPN jsou v současné době i v ČR vytvořeny podmínky zcela srovnatelné ze vyspělými zeměmi Evropské unie. Indikační kritéria neúčinnějších a i finančně nejnákladnějších léků (LAMA, LABA, IKS, fixní kombinace) nastavená pneumology a akceptovaná zdravotními pojišťovnami i MZ ČR jsou exaktní a kompatibilní s celosvětovými doporučeními (GOLD, NICE). Problémem však zůstává objektivní hodnocení efektivity neúčinnějších léků v terapii stabilizované CHOPN v našem zdravotním systému, který je příliš jednostranně zaměřen na finanční přímé náklady na užití rodinné číslo, kam samozřejmě spadají i náklady na farmakoterapii, a není schopen akceptovat za relevantní ukazatele efektivity farmakoterapie snížení počtu exacerbací, hospitalizací, zlepšení kvality života pacientů nebo zpomalení progresu nemoci. Pokud nemoc dospěje do stadia IV a je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT), přijde zdravotní

pojišťovnu jeden den pronájmu kyslíkového koncentrátoru na 80 Kč. Pobyt nemocných na lůžku během exacerbace CHOPN, zvláště na lůžku JIP či ARO přijde zdravotní systém na několiknásobek měsíčních nákladů na farmakoterapii. Farmakoterapie CHOPN je během na dlouhou vzdálenost a její výsledky nejsou tak okamžitě zjevné, jako je tomu ve farmakoterapii astmatu. Na problematiku vzniku CHOPN existuje i poněkud zjednodušený pohled z druhé strany. K vývoji CHOPN a k její rychlé progresi by nedošlo, kdyby pacient nikdy nezačal kouřit nebo včas přestal kouřit. Proto do komplexního boje proti CHOPN patří i boj proti aktivnímu i pasivnímu kouření tabáku, což souvisí i s celkovým klimatem ve společnosti a i s její legislativou. Ochablá novela „protikuřáckého zákona“ z roku 2005 nesvědčí o progresivním a lucidním pohledu našich zákonodárců na tuto problematiku. Nicméně lze konstatovat, že moderní farmakoterapie CHOPN přinesla nemocným nové kvality, které se v racionálním zdravotně-sociálním systému dají i z ryze ekonomického pohledu dobře kvantifikovat. Otázkou zůstává, jak se k systémové a objektivní racionalitě v našem rozbouraném zdravotnictví dpracovat.

MUDr. Viktor Kašák

LERYMED spol. s r.o., Oddělení respiračních nemocí
A. Staška 1670/80, 140 02 Praha 4
e-mail: kasak@lerymed.cz

Literatura

- Halbert RJ, Isonaka S, Kaval A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is true burden of disease? *Chest* 2003; 123: 1684–1692.
- World Health Report 2002. Geneva: World Health Organisation, 2002. www.who.int/whr/2002/en.
- Vondra V, Malý M, Švandová E, Rozborilová E. Úmrtnost na chronickou obstrukční plicní nemoc v ČR a SR v letech 1999–2003. *Medicina po promoci* 2005; 6: 80–88.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO, Publication No. 2701, 2001: 100 s.
- Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated July 2005. www.goldcopd.com
- Vestbo J. What is an exacerbation of COPD? *Eur Respir Rev* 2004; 13, 88: 6–13.
- Partridge MR. Living with COPD: patients' perspective. *Eur Respir Rev* 2004; 13, 88: 1–5.
- Wouters EF. Economic analysis of the confronting COPD sorbet: an overview of results. *Respir Med* 2003; 97 (Suppl. C): S3–S14.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gilbert R, DAFINE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1445.
- Anderson F, Borg S, Jansson SA, et al. The cost of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96: 700–708.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–259.
- Pauk N. Současné postavení dlouhodobě působících bronchodilancií v léčbě stabilní chronické obstrukční plicní nemoci. *Farmakoterapie* 2005; 1: 379–384.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 2, Art. No.: CD002876. pub2.
- Kašák V. Tiotropium. *Remedia* 2005; 15: 205–211.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 18: 75–81.
- van Noor J, Aumann J, Jansens E, et al. Comparison of once daily tiotropium, twice daily formoterol and the free combination, once daily, in patients with COPD. *Respir Crit Care Med* 2003; A320.
- Keam SJ, Keating GM. Tiotropium bromide. A review of its use as maintenance therapy in patients with COPD. *Am Respir Med* 2004; 3 (4): 1–23.
- ZuWallack AR, ZuWallack RL. Tiotropium bromide, a new once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1827–1835.
- Barnes PJ. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International COPD Study Group. Lancet* 1998; 351: 773–780.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM and the Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease In Europe Study Investigators. Disease Severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68–73.
- Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580–584.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819–825.
- Soriano JB, Kiri V, Pride NB, et al. Inhaled corticosteroids with/without long acting beta agonists reduce risk of re-hospitalisation and death in COPD patients. *Am J Respir Med* 2003; 2: 67–74.
- Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock M. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1100–1108.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191.
- Kašák V. Farmakologická prevence exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci fixní kombinací budesonid/formoterol. *Stud Pneumol Ptiseol* 2005; 65: 208–213.
- Calverley PM, Pauwels R, Vesbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81.
- Calverley PM, Boonsawat W, Czeke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919.
- Soto FJ, Hanania NA. Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 129–134.
- Dahl M, Hersh CP, Ly NP, et al. The protease inhibitor PIS Allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2005; 26: 67–76.
- Chlumský J, Vašáková M. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AAT). 2005; www.pneumologie.cz
- NICE Guideline – COPD 2004. www.nice.org.uk/pdf/CG012_niceguideline.pdf
- Kolek V. Mukolytika – léky nejen proti kašli. *Med. Pro Prax* 2001; 2: 62–67.