

Roflumilast a CHOPN

Pavel Turčáni

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

Podstatou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) je neinfekční zánět. Protože se jedná o zánět systémový, neprojevují se jeho účinky pouze v dýchacích cestách a v plicním parenchymu, ale postupně se mění i vzhled a chování nemocného. Léčba CHOPN pomocí selektivního inhibitoru fosfodiesterázy 4 (PDE4) roflumilastu je příkladem fenotypově specifické terapie a znamená pro indikovanou skupinu pacientů významný pokrok. Roflumilast ovlivňuje pro CHOPN typické mechanismy zánětu, zlepšuje plicní funkce a snižuje počet prognosticky významných exacerbací. Zároveň jeho používání vede ke konkrétním úvahám nad fenotypy CHOPN a využití fenotypově specifické terapie.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, chronický neinfekční zánět, roflumilast.

Roflumilast and COPD

The main pathological process that underlies chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a non-infectious inflammation. As a systemic inflammation, it not only affects the airways and lung parenchyma, but also gradually changes the patient's appearance and behaviour. The treatment of COPD with roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, is an example of phenotype-specific treatment and represents a major progress for the group of patients in whom it is indicated. Roflumilast affects the mechanisms of inflammation typical for COPD, improves lung function, and reduces the rate of prognostically significant exacerbations. Moreover, its use leads to specific considerations about COPD phenotypes and the application of phenotype-specific treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-infectious inflammation, roflumilast.

Úvod

Na rozdíl od většiny ostatních plicních onemocnění se v současnosti i základní informace o CHOPN mění velmi rychle. Jiná je definice onemocnění i klasifikační systém pacientů, v terapii se klade důraz na dlouhodobě působící inhalační bronchodilatancia, fyzioterapii a potlačení chronického zánětu. Zdůrazňuje se multioborový přístup, zpracovány jsou indikace život prodlužujících volumredukčních operací a transplantací, začíná se pracovat na registru pacientů s CHOPN.

CHOPN, definice onemocnění

Chronická obstrukční plicní nemoc představuje léčitelný a preventabilní heterogenní syndrom s dominujícími pulmonálními projevy a různě vyjádřeným mimoplicním postižením. Plicní komponenta je asociována s obligátní přítomností ne zcela reverzibilní bronchiální obstrukce, která vzniká postupně v důsledku chronického, primárně neinfekčního zánětu dýchacích cest a plicního parenchymu. Na zánětu se podílí prvky přirozené a získané imunity, pro nemocné s CHOPN je typická interindividuálně značně variabilní tendence k progresivní deklivaci plicních funkcí. Patofyziologicky se jedná o vystupňovanou a prolongovanou zánětlivou reakci geneticky predisponovaného organismu na dlouhodobou inhalační expozici škodlivým částicím a plynům.

Jak je vidět, produktivní kašel, který trvá nejméně tři měsíce ve dvou po sobě následujících letech (chronická bronchitida) a destrukce alveolů (emfyzém), všeobecně zámé a používané termíny původní definice CHOPN, ze soudobé definice vymizely. V souvislosti s CHOPN se tyto pojmy používají nadále, ne už jako paušální charakteristika všech nemocných, ale jako názvy dvou konkrétních podob choroby.

Epidemiologie

V množství diagnostikovaných pacientů s CHOPN jsou celosvětově rezervy. Symptomy choroby nemusí být výrazné a občasný kašel nebo dechové potíže při námaze může pacient připisovat věku. Celosvětově trpí CHOPN asi 10 % osob starších 40 let a asi 50 % kuřáků ve věku 65–70 let. V Evropské unii se jedná o 4–6 % populace, v České republice pravděpodobně o 8 % populace. Odhaduje se, že u 10 % pacientů se vyskytuje CHOPN a astma současně. Z údajů Světové zdravotnické organizace plyne, že se prevalence CHOPN posune do roku 2020 z místa dvacátého na místo páté, z šesté nejčastější příčiny úmrtí na pozici třetí. Péče o pacienty s CHOPN je navíc extrémně finančně náročná. V roce 2010 činily v EU její náklady 56 % přímých nákladů na léčbu všech plicních onemocnění.

Rizikové faktory

Podoba CHOPN u konkrétního pacienta je kombinací genetické predispozice a zevních rizikových faktorů, mezi které patří především

Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 30–37

expozice nečistotám zevního prostředí. U 70 % až 80 % pacientů s CHOPN se jedná o kouření cigaret. Riziko představuje i špatný socioekonomický status, nízká porodní hmotnost a časté infekce v dětství, které jsou predispozicí k závažným plicním chorobám obecně.

Klinický průběh

Klinický průběh CHOPN můžeme připodobit k zužující se spirále, přičemž na jejím širším konci je zdravý a na užším konci smrt. Vzdálenost mezi závitů pomyslné spirály je individuální a na jejím užším konci se zkracuje. Intermitentní zhoršení stavu, které je charakteristicky doprovázeno zhoršením dušnosti, kašle, expektorace, horečkou a fyzikálním plicním nálezem, se nazývá exacerbace a pacienta „skokem“ posouvá ke špici spirály. Čím

Tabulka 1. Klasifikace CHOPN, GOLD 2008

Stadium CHOPN	Charakteristika
I: Lehké	FEV1/FVC < 70 % FEV1 ≥ 80 % NH
II: Středně těžké	FEV1/FVC < 70 % 50 % ≤ FEV1 < 80 % NH
III: Těžké	FEV1/FVC < 70 % 30 % ≤ FEV1 < 50 % NH
IV: Velmi těžké	FEV1/FVC < 70 % FEV1 < 30 % NH nebo FEV1 < 50 % NH + PH, CP nebo RI
FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s; FVC – usilovná vitální kapacita; NH – náležitá hodnota; PH – plicní hypertenze; CP – cor pulmonale; RI – respirační insuficience	

Tabulka 2. Index BODE

Parametr	0 bodů	1 bod	2 body	3 body
BMI (kg/m ²)	> 21	≤ 21		
FEV1 postbronchodilatační (% náležitých hodnot)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
mMRC škála dušnosti (0–4)	0–1	2	3	4
6 MWT (m)	≥ 350	≥ 250–349	≥ 150–249	< 150

BMI – body mass index; FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s; mMRC – skóre dušnosti dle Medical Research Council; 6MWT – šestiminutový test chůze

Tabulka 3. Léčba CHOPN, GOLD 2011

Stupeň	První volba	Druhá volba	Alternativa*
A	SAMA nebo SABA	LAMA nebo LABA nebo SABA + SAMA	teofylin
B	LAMA nebo LABA	LAMA + LABA	SABA a/nebo SAMA teofylin
C	LAMA nebo FK	LAMA + LABA	roflumilast SABA a/nebo SAMA teofylin
D	LAMA nebo FK	LAMA + IKS nebo LAMA + FK nebo FK + roflumilast nebo LAMA + LABA nebo LAMA + roflumilast	carbocystein SABA a/nebo SAMA teofylin

* – tyto léky lze kombinovat s léky první nebo druhé volby

Pořadí léků ve skupinách či jejich kombinaci neznamená jejich preferenci.

SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem; SABA – inhalační β2 agonista s krátkodobým účinkem; LAMA – inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem; LABA – inhalační β2 agonista s dlouhodobým účinkem; FK – fixní kombinace; LABA lze nahradit U-LABA – inhalační β2 agonista s ultradlouhodobým účinkem

Tabulka 4. Fenotypy CHOPN

Fenotyp	Popis fenotypu
Fenotyp bronchitický	přítomnost produktivního kašle (> 3 měsíce/rok, v posledních nejméně 2 letech)
Fenotyp non-bronchitický (emfyzemický)	celoživotní nepřítomnost produktivního kašle (suchý kašel může být přítomen), současně (dle HRCT a TLCO) známky plicního emfyzému
Fenotyp CHOPN a bronchiektázií	akcentovaná každodenní, expektorace, mladší věk, nekuřáci, prolongované infekce plic a DDC, hemoptýzy, HRCT známky bronchiektázií
Fenotyp overlapu CHOPN s bronchiálním astmatem (2 hlavní a 1 hlavní + 2 vedlejší kritéria)	hlavní kritéria: (a) výrazně pozitivní BDT (vzestup FEV1 > 15 % a > 400 ml) (b) pozitivní BKT, (c) ↑ FENO (≥ 45–50 ppb) a/nebo ↑ eo ve sputu (≥ 3 %) (d) AB v anamnéze vedlejší kritéria: (a) pozitivní BDT (vzestup FEV1 > 12 % a > 200 ml) (b) celkové ↑ IgE (c) atopická anamnéza
Fenotyp frekventní exacerbace	přítomnost častých akutních exacerbací (≥ 2/rok) léčebných ATB a/nebo systémovými kortikosteroidy
Fenotyp plicní kachexie	FFM < 16 kg/m ² (muži), FFM < 15 kg/m ² (ženy), případně BMI < 21 kg/m ² (nezávisle na pohlaví) – bez jiné zjevné příčiny

HRCT – počítačová tomografie plic ve vysokém rozlišení; TLCO – transfer faktor, BDT – bronchodilatační test; BKT – bronchokonstrikční test; FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s; FENO – oxid dusnatý; AB – astma bronchiale; ATB – antibiotika; FFM – fat free mass/tělesná hmota bez tuku

Diagnostika

Diagnostika CHOPN je založená na typické anamnéze (kouření), klinických (kašel, expektorace sputa, dušnost, tlak na hrudi) a fyzikálních (pískoty, vrzoty při poslechu, hypersonorní poklep na emfyzematózní hrudník) projevech onemocnění a průkazu bronchiální obstrukce, eventuálně respirační insuficience ($pO_2 < 8$ kPa, $pCO_2 > 6,7$ kPa). Místo všeobecně využívaných kritérií bronchiální obstrukce ($FEV1 < 80\%$ normy a $FEV_1/FVC < 70\%$ normy) je nyní místo druhého z uvedených parametrů preferován parametr $FEV1/VC < LNN$ (dolní limit normálních hodnot), který pomáhá eliminovat nesprávně stanovenou diagnózu CHOPN u části starších a symptomatických pacientů, jejichž potíže vyplývají z kardiální dekompenzace a/nebo dekompenzace.

Diferenciální diagnostika

Na prvním místě je třeba diferenciálně diagnosticky rozlišit CHOPN a astma bronchiale. Dříve se jako jeden z hlavních diferenciálně diagnostických rozdílů uváděla reverzibilita bronchiální obstrukce. I když stále platí, že fyziologická hodnota plicních funkcí CHOPN vylučuje, nově se uvádí, že reverzibilita bronchiální obstrukce se vyskytuje až u 50 % pacientů s CHOPN i když ne v takové míře jako u pacientů s astma bronchiale.

Mezi další diferenciálně diagnostické rozdíly mezi CHOPN a astma bronchiale patří rodinná anamnéza (pacient s astmatem může mít příbuzného s podobnými potížemi), věk, ve kterém se onemocnění objevuje (mladší nemocní astma, starší CHOPN), přítomnost alergií, rýmy, kožních projevů (astma bronchiale) a průběh onemocnění/potíží v čase (CHOPN spirála, astma bronchiale sinusoida). Významnou pomocí při rozlišení zvláště těžkých stavů s bronchiální obstrukcí je biopsie sliznice dýchacích cest.

Ostatní diferenciální diagnostika CHOPN je diferenciální diagnostikou dušnosti a s ohledem na svůj rozsah není náplní tohoto článku.

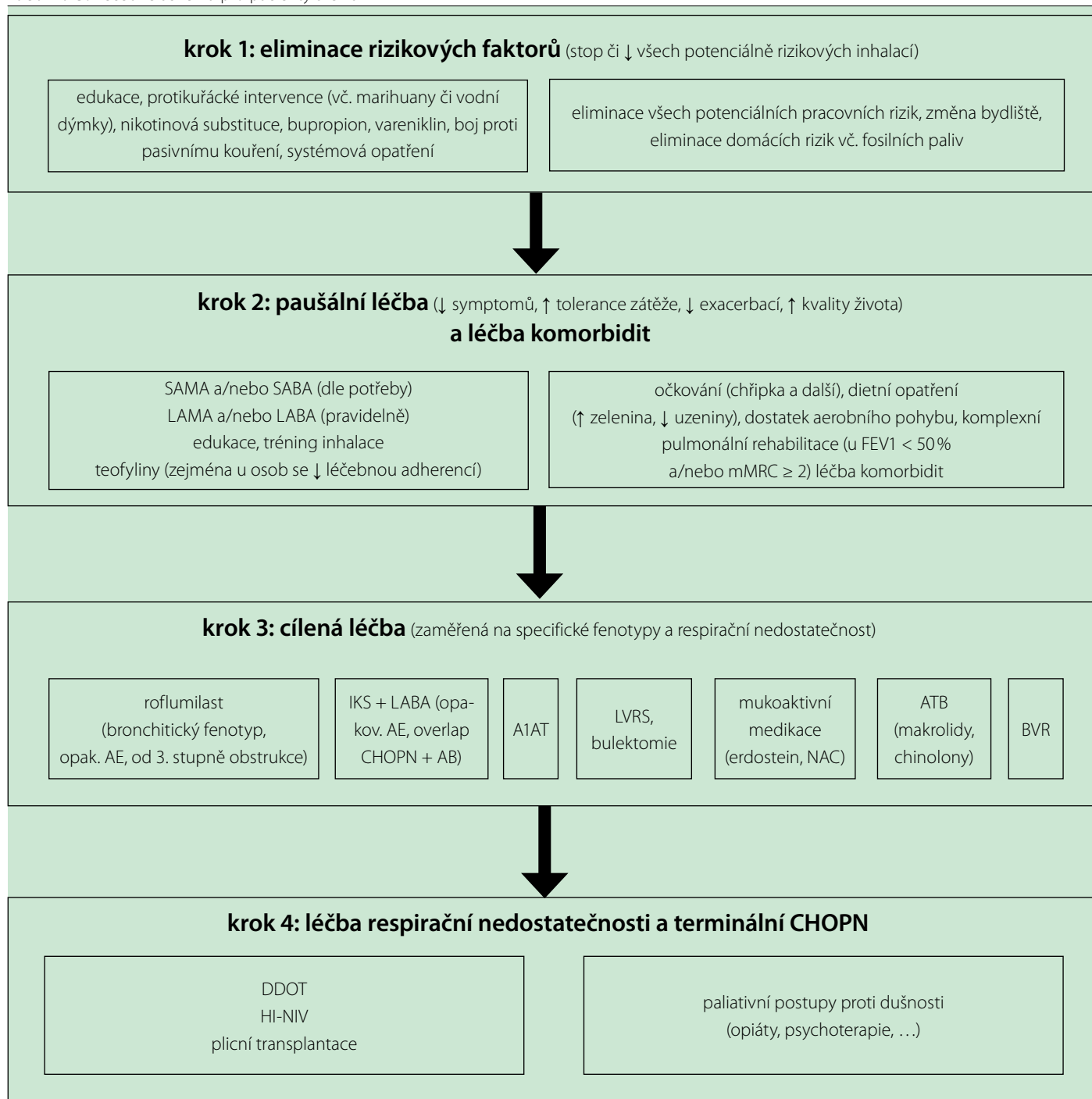
Klasifikace

Z praktických důvodů se pneumologové dlouhodobě snaží rozčlenit pacienty s CHOPN do skupin, které by charakterizovaly klinický stav nemocného, usnadnily by jeho porovnávání v čase, pomáhaly by při stanovení prognózy a terapie a zjednodušily by vzájemnou komunikaci.

Nejznámější klasifikační systém pragmaticky vychází z jednoduchého a reprodukovatelného měření plicních funkcí (tabulka 1). Subjektivní potíže, výkonnost a klinický stav bohužel tato klasifikace nezahrnuje, proto může být pacient velmi těžkého stadia v daleko lepším stavu než

více je exacerbací v průběhu roku, tím více se zvyšuje pravděpodobnost smrti. Navíc stav pacientů s CHOPN často zhoršuje deprese, osteoporóza, kachexie, kardiovaskulární onemocnění a diabetes. Protože tolerance plicního postižení a doprovodných komorbidit je individuální, smrt nejruznější etiologie může

pacienta s CHOPN zastihnout kdykoliv. V nižších klinických stadiích ohrožuje pacienty s CHOPN kardiovaskulární nebo nádorové onemocnění, ve vyšších stadiích respirační insuficience. Nezřídka jsou v tu dobu nemocní imobilní, ležící, kachektičtí, odkázáni na oxygenoterapii a ošetrovatelskou péči okolí.

Tabulka 5. Léčebné schéma pro pacienty s CHOPN

AE – akutní exacerbace; IKS – inhalační kortikosteroidy; AB – astma bronchiale, A1AT – α1 antitrypsin; LVRS – volumredukční operace; NAC – N acetylcystein; BVR – bronchoskopické volumredukční výkony; mMRC – skóre dušnosti dle Medical Research Council; FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s; SAMA – inhalační anticholinergikum s krátkodobým účinkem; SABA – inhalační β2 agonista s krátkodobým účinkem; LAMA – inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem; LABA – inhalační β2 agonista s dlouhodobým účinkem; DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie; HI-NIV – high-intensity neinvazivní plicní ventilace

pacient stadia lehkého. Proto se při klasifikaci CHOPN začaly používat proměnné, které popisují klinický stav – body mass index, dušnost (modifikované skóre mMRC) nebo výkonnost (6minutový test chůze), vznikl index BODE (tabulka 2). S ohledem na předchozí klasifikaci vyžaduje vytvoření indexu BODE více času, personální předpoklady i organizační schopnosti, které bohužel v praktických podmínkách ambulantní pneumologické praxe neodpovídají

jeho klinickému přínosu. Proto se jeho masové používání v podmínkách české pneumologické praxe neprosadilo.

Nejnovější klasifikace zahrnuje hodnotu plicních funkcí, intenzitu dušnosti (skóre mMRC), subjektivní potíže (dotazník CAT) a počet exacerbací v předchozím roce. Pacient je na základě dotazníků pro výše uvedené proměnné zařazen do některé z kategorií A, B, C, D (obrázek 1), které mají jasně daná terapeutická doporučení (tabulka 3).

CHOPN je systémové onemocnění, při kterém se mění nejen plicní funkce, ale i vzhled a chování nemocného. Působením zevního prostředí na genotyp vzniká fenotyp. Zdá se, že jednotlivé fenotypy budou vyžadovat specifickou léčbu. Proto jen u CHOPN vhodné konkrétní fenotyp definovat. Zatím se jedná se o fenotyp bronchitický, fenotyp non-bronchitický (emfyzematický), fenotyp překryvný CHOPN-astma, fenotyp CHOPN s bronchiektáziemi, fenotyp frekventní

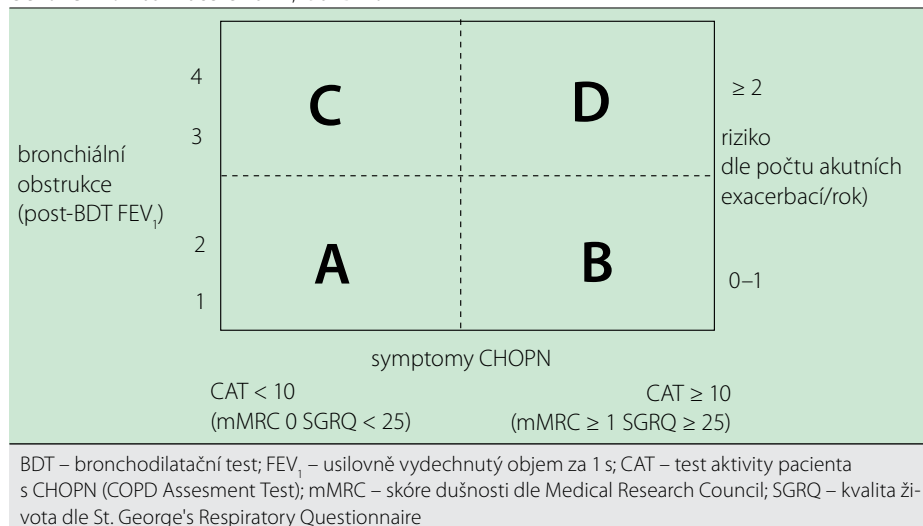
Tabulka 6. Léčba CHOPN dle fenotypů

bronchitický fenotyp	PDE4 inhibitor (roflumilast)
	mukoaktivní léky (NAC, erdostein)
	ATB (azitromycin, moxifloxacin), fyzioterapie
emfyzematický fenotyp	LVRS (horní laloky), bulektomie (buly 30% hemitor.), Tx (bilat.)
	substituce A1AT (FEV ₁ 30–60% n.h., A1AT0,5 g/L)
	BVR (heterogenní)
	teofylin
exacerbační fenotyp	PDE4 inhibitor (roflumilast)
	IKS+LABA
	mukoaktivní léky, ATB
overlap CHOPN + AB	IKS + LABA
	IKS+LABA+LAMA
	(antileukotrieny)
Kachexie	aerobní + silová rehabilitace
	nutriční podpora (anabolická substituce)
CHOPN + bronchiektázie	fyzioterapie
	mukoaktivní medikace (NAC, erdostein)
	ATB (azitromycin, moxifloxacin)

NAC – N acetylcystein; ATB – antibiotika; LVRS – volum redukční operace; Tx – transplantace; A1AT – alfa1 antitrypsin; BVR – bronchoskopické volumredukce; IKS – inhalační kortikosteroidy; LABA – inhalační β_2 agonista s dlouhodobým účinkem; LAMA – inhalační anticholinergikum s dlouhodobým účinkem

Tabulka 7. Diagnózy, pacient kazuistiky

- chronická obstrukční plicní nemoc, ischemická choroba srdeční, komorová extrasystolie
- cor pulmonale, st. po krátkodobé alteraci vědomí, st. po pneumonii
- syndrom spánkové apnoe, Pickwickův syndrom, hypertenze, hyperlipoproteinemie
- diabetes mellitus na inzulinu, hyperurikémie, břišní kýla

Obrázek 1. Klasifikace CHOPN, GOLD 2011

exacerbace a fenotyp plicní kachexie (tabulka 4). Pokud má mít pojem fenotypu v pneumologii smysl, musí pro jasně definované fenotypy existovat jasně definovaná terapie. Bohužel ale počet fenotypů u CHOPN není konečný, jednotlivé fenotypy se mohou navzájem překrývat a zatím neexistuje metoda k jejich exaktnímu odlišení.

V současné době se skupina pneumologů soustředěná v Sekci bronchiálních obstrukcí

České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP snaží v České republice aktualizovat Standard pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN a prosadit kombinovanou klasifikační kritéria. Znamená to s ohledem na komunikační kontinuitu nejprve pacienta klasifikovat podle plicních funkcí (1, 2, 3, 4), pak připojit písmeno podle nejnovější klasifikace GOLD (A, B, C, D) a na závěr připojit charakteristiku fenotypu, jed-

ná-li se o vyhraněný fenotyp. Například „CHOPN 2/B bronchitický fenotyp“, znamená, že pacienti plicní funkce splňují kritéria FEV₁/FVC < 70%, 50% ≤ FEV₁ < 80% NH, pacient má mMRC ≥ 1 a CAT ≥ 10 a počet jeho exacerbací je maximálně 1 za rok. Zároveň nemocný splňuje kritéria bronchitického fenotypu. Teprve budoucnost ukáže, zda se zmíněný klasifikační systém rozšíří.

Cíle, strategie a možnosti léčby

Soudobá léčba CHOPN je zaměřena na snížení počtu exacerbací, zvýšení tolerance fyzické zátěže, zlepšení subjektivních potíží, kvality života a snížení mortality. Je rozdělena do několika kroků (tabulka 5). Novinkou v klinických podmínkách české praxe je rozlišení pacientů s CHOPN na fenotypy a využití fenotypově specifické terapie (tabulka 6).

Role zánětu v terapii CHOPN

Podstatou CHOPN je chronický neinfekční zánět, který způsobují vdechované nečistoty zevního prostředí. Hlavní roli při tomto zánětu mají makrofágy, CD8 + T lymfocyty, neutrofilní a eosinofilní granulocyty, B lymfocyty a fibroblasty. Zánět se projevuje v dýchacích cestách, v plicním parenchymu i systémově. Jeho projevy se postupně zhoršují a s ukončením expozice tabákovému kouři nemizí. Zvažuje se, že zánět udržuje mechanismus autoimunitní povahy. Chronický zánět postupně mění morfologii dýchacích cest i plicního parenchymu. V dýchacích cestách dochází k poškození epitelu, k prosáknutí a infiltraci sliznice zánětlivými buňkami, k hyperplazii svaloviny, k fibrotizaci stěny dýchacích cest, nenávratně je poškozena architektura alveolů a cévního zásobení plic. Klesá pružnost chrupavek, které udržují průsvit dýchacích cest, periferní dýchací cesty ztrácí s poškozením struktury alveolů oporu okolí a při výdechu kolabují nebo se působením zánětu úplně uzavírají. Zhoršuje se funkce řasinek, jejichž počet klesá, naopak množství hlenu se zvyšuje. Aktivita zánětlivých buněk je přitom závislá na cAMP, při zvýšení jeho koncentrace aktivita zánětlivých buněk klesá.

Fosfodiesterázy

Hladinu nitrobuněčného cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a tak i aktivitu jiných enzymů buňky reguluje enzym fosfodiesteráza (PDE). PDE je známa v několika variantách, isoenzymech, např. PDE 1, PDE 2, PDE 3, z nichž každá varianta může mít ještě několik svých podob, isoforem, např. A, B, C. Isoenzymy PDE, se vždy vyskytují pouze v některých tkáních. Například

Tabulka 8. Parametry pacienta kazuistiky, jsou měřeny v průběhu ambulantních kontrol, bez klinického zhoršení

Datum	Hmotnost (kg)	Výška (cm)	FEV1 (litřů)	FVC (litřů)	FEV1/FVC	pO ₂ (kPa)	pCO ₂ (kPa)
medikace alergologické ambulance: prednison 20 mg, budesonid/formoterol, teofylin, budesonid 400, terbutalin, imunoterapie, inzulin							
leden 2005	tiotropium, flutikason/salmeterol, teofylin, fenoterol/ipratropium, montelukast, metylprednisolon 4 mg, inzulin						
6. 4. 2009	116	178	1,0 (30%)	1,26 (30%)	60%	7,33	6,03
8. 10. 2009	DDOT; perorální kortikoidy postupně vysazeny						
22. 4. 2010	123	178	1,09 (33%)	1,42 (34%)	77%	7,73	5,92
17. 6. 2010	118	178	1,22 (37%)	1,56 (37%)	78%	7,46	6,24
tiotropium, flutikason/salmeterol, teofylin, fenoterol/ipratropium, montelukast, inzulin							
leden 2011	místo teofylinu nasazen roflumilast						
25. 11. 2011	109	178	1,32 (41%)	2,06 (49%)	64%	9,06	5,63
19. 4. 2012	102	178	1,38 (43%)	2,11 (51%)	65%	8,66	5,16
tiotropium, flutikason/salmeterol, roflumilast, fenoterol/ipratropium							
DDOT – dlouhodobá domácí oxygenoterapie							

isoenzym PDE 1 má 8 isoform, které se vyskytují v srdci, mozku, plicích a v hladkém svalstvu, isoenzym PDE 4 má 20 isoform, které se vyskytují v ledvinách, mozku, játrech, plicích, buňkách zánětu a sertoliho buňkách varlat.

Látky, které ovlivňují děje v lidském těle na podkladě inhibice funkce PDE využívá lidstvo od nepaměti (káva, čaj, čokoláda), aniž by byl dříve znám mechanismus jejich působení. Dnes je nazýváme inhibitory PDE a podle toho na kolik isoenzymů PDE působí je dělíme na inhibitory selektivní a neselektivní. Kofein, teobromin, tein, teofylin a aminofylin patří mezi inhibitory neselektivní, roflumilast mezi inhibitory selektivní. Obě skupiny zastřešuje chemická skupina metylxanthinů.

A protože inhibicí fosfodiesterázy se v různých orgánech dosahuje různé klinické odpovědi, čím selektivněji inhibitor PDE v těle působí, tím unikátnější je klinická odpověď po jeho podání. Proto se farmaceutický průmysl snaží selektivitu průmyslově vyráběných inhibitorů PDE postupně zvyšovat.

S neselektivními inhibitory PDE fosfodiesterázy teofylinem a aminofylinem má většina pneumologů i interních lékařů dlouholetou zkušenost, selektivní inhibitory PDE 3 se v kardiologii podávají při terapii srdečního selhání, selektivní inhibitory PDE 5 v urologii při terapii erektilní dysfunkce (Viagra), se selektivními PDE4 nás delší klinická zkušenost teprve čeká.

Roflumilast

Jedná se o 3-cyklopropylmetoxy-4-difluorometoxy-N- [3,5-di-chloropyrid-4-yl]-benzamid, selektivní inhibitor PDE 4, jehož aktivní metabolit je N-oxid. Léková forma je potahovaná tableta (obrázek 2). Roflumilast dokázal v řadě preklinických studií pozitivně ovlivnit řadu mechanismů, které se při CHOPN vyskytují v rámci chronického

zánětu. Bronchokonstrikci i hypersekreci hlenů, tvorbu normálního epitelu dýchacích cest, funkci řasinek, plicní vaskulární remodelaci a endotelální integritu. Omezil pronikání zánětlivých buněk do dýchacích cest i jejich fungování v průběhu zánětu, snížil počet neutrofilních granulocytů v bronchoalveolárních lavážích, zmínil rozsah emfyzému a fibrotickou reakci.

V klinických studiích fáze III roflumilast v dávce 500 µg u pacientů s postbronchodilatační hodnotou FEV1 30–50% NH při srovnání s placebem významně zlepšil postbronchodilatační FEV1 (rozdíl 97 ml; $p < 0,0001$), zároveň při dávce 500 µg byla i nejnižší průměrná četnost exacerbací na jednoho léčeného pacienta (6měsíční studie M2–107). U pacientů s postbronchodilatační hodnotou FEV1 $\leq 50\%$ NH při hodnocení v 52. týdnu zvýšil postbronchodilatační FEV1 o 39 ml ve srovnání s hodnotou po léčbě placebem ($p < 0,001$). Dodatečná analýza ukázala, že v subpopulaci pacientů s těžkou CHOPN (stadium IV podle GOLD kritérií) byla četnost exacerbací při léčbě roflumilastem o 36% nižší než při léčbě placebem (1,01 vs. 1,59; $p = 0,024$) (roční studie M2–112).

Ve studiích M2-124 a M2-125 se ověřil efekt roflumilastu na plicní funkce a exacerbace u pacientů s FEV1 $< 50\%$, bronchitickými symptomy a exacerbacemi v anamnéze. Výsledky sdružené analýzy ukázaly že prebronchodilatační FEV1 se při léčbě roflumilastem zvýšila o 48 ml ve srovnání s hodnotami při léčbě placebem ($p < 0,0001$). Četnost středně těžkých nebo těžkých exacerbací na jednoho pacienta za rok byla při léčbě roflumilastem 1,14 ve srovnání s 1,37 při léčbě placebem. To představuje snížení o 17% (95% CI: 8–25), což je statisticky vysoce významný rozdíl; $p < 0,0003$.

Roflumilast se podává perorálně. Po perorálním podání je organismem využito asi 80%

chemikálie. V organismu je roflumilast metabolizován, hlavní farmakodynamicky aktivní metabolit je roflumilast N-oxid, který se společně s vlastním roflumilastem podílí na protizánětlivém efektu léku.

Jídlo prodlužuje interval (asi o 1 hodinu) i hodnotu maximální plazmatické koncentrace. Celkový inhibiční účinek léku na PDE4 ale není příjmem potravy ovlivněn. Nalačno je maximální plazmatické koncentrace roflumilastu dosaženo v rozmezí 0,5–2 hodiny u roflumilastu N-oxidu v rozmezí 4–13 hodin. Roflumilast se po absorpci rychle distribuuje do tkání a orgánů, zároveň dochází k jeho rozkladu na roflumilast N-oxid. Prostupnost přes hematoencefalickou bariéru je nízká.

Poločas plazmatického vylučování je u roflumilastu asi 17 hodin, u roflumilastu N-oxidu asi 30 hodin. V plazmě klesne koncentrace léku na polovinu v rozmezí 10–20 hodin, proto se roflumilast podává 1 × denně. Roflumilast nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U zvířat prochází roflumilast placentou a i když nebyla prokázána jeho reprodukční toxicita, v těhotenství, u fertilních žen bez antikoncepce nebo v průběhu laktace se jeho podávání nedoporučuje. Minimální zkušenosti s roflumilastem jsou u pacientů s nádorovým onemocněním a infekcí,

Obrázek 2. Tableta roflumilastu

lék se nedoporučuje u pacientů s depresí nebo sebevražednými úmysly a kontraindikován je u nemocných se středně těžkým a těžkým jaterním selháváním a alergií na roflumilast.

Významné farmakokinetické interakce mezi roflumilastem a léky k terapii CHOPN a komorbidit CHOPN nebyly zjištěny. S ohledem na obdobný mechanismus účinku (inhibici PDE) není vhodné kombinovat teofylin – neselektivní inhibitor PDE s roflumilastem – selektivním inhibitorem PDE, nežádoucí účinky obou léků se mohou vzájemně zesilovat.

Roflumilast je indikován u pacientů s CHOPN, fenotypu chronické bronchitidy, s těžkou nebo velmi těžkou bronchiální obstrukcí a častými – nejméně dvěma exacerbacemi za rok. V České republice je úhrada preparátu omezena Státním ústavem pro kontrolu léčiv u nemocných kuřáků a u pacientů, u kterých nedošlo po nasazení roflumilastu ke snížení počtu následných exacerbací.

Praktická doporučení

Pokud správně indikovaný pacient roflumilast toleruje, je jeho efekt výrazný a překvapivě dobrý (viz kazuistika). Bohužel, stejně tak významné a překvapivě intenzivní jsou i nežádoucí účinky, které se mohou objevit u části z léčených pacientů. Proto je vhodné dodržovat některá doporučení, která frekvenci výskytu nežádoucích účinků snižují na nezbytně nutné minimum. V první řadě je třeba zachovat obecná doporučení, která jsou spojená se změnou terapie. Pacientovi by měl léčbu měnit lékař dlouhodobě obeznámený s klinickým stavem nemocného, lékař, ve kterého má pacient důvěru po pečlivém poučení o způsobu požití a možných nežádoucích účincích. Nejlépe je podávat preparát v klinickém stavu, který je pacientem a lékařem hodnocen jako neuspokojivý. Je naprosto nevhodné, aby se roflumilast objevil při propuštění z nemocnice na receptu od lékaře, který vidí nemocného zběžně a poprvé, bez předchozího poučení a dodržení výše uvedených pravidel. Takový přístup mnohdy vede k neopodstatněným obavám a paušálně negativnímu hodnocení preparátu. Protože se vyskytují pacienti, u kterých se potíže spojené s nasazením roflumilastu vyskytnou pouze přechodně a přesto, že většina nemocných se s minimálními nežádoucími účinky vypořádá sama, musí být všichni nemocní se zavedeným roflumilastem o možných nežádoucích účincích léku i o metodách jejich zvládnutí poučeni.

V klinické praxi se s nežádoucími účinky roflumilastu setkáváme zřídka, v ojedinělých

případech jde o ranní stavy bolestí hlavy, euforie, závratě, které pacienti popisují podobně jako ebrietu. Častěji se při léčbě roflumilastem setkáváme s průjemovitou stolicí, nechutenstvím event. poklesem hmotnosti, ten se ale paradoxně snažíme využít terapeuticky (opět viz kazuistika). Negativním pocitem, které jsou spojeny s účinkem na CNS a na gastrointestinální trakt, se snažíme zabránit tak, že roflumilast nasazujeme v dávce 1/2 tbl denně, na noc (některé z potíží nemocný zaspí) a teprve postupně (asi v horizontu týdne) dávku navyšujeme do standardně doporučené jedné tablety za den. Někteří pacienti při terapii roflumilastem přestávají jíst, i když potíže subjektivně nevnímají. Proto je třeba ptát se na chuť k jídlu a monitorovat hmotnost, abychom mohli při evidentně nevhodném poklesu hmotnosti nebo nechutenství terapii přerušit.

Kazuistika

Kazuistické sdělení popisuje úspěšnou léčbu jednoho z našich polymorbidních pacientů. Ukazuje, jak významný efekt může mít moderní terapie CHOPN na subjektivní potíže a klinický stav. Součástí textu je i tabulka (tabulka 7), která uvádí všechny podstatné parametry kazuistického sdělení a kterou je vhodné sledovat s následujícím textem.

První kontakt nemocného s naším pracovištěm byl před rokem 2005, kdy byl pacient na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy opakovaně hospitalizován pro exacerbace CHOPN. Paralelně k hospitalizacím byl sledován v alergologické ambulanci, kde byl léčen pro astma. Z důvodu opakovaných exacerbací, které byly řešeny za hospitalizace, všeobecná ambulance Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy převzala pacienta v roce 2005 (terapie při převzetí viz tabulka 8). Do specializované ambulance pro léčbu CHOPN začal nemocný docházet v roce 2009. Jednalo se v tu dobu o 68letého polymorbidního nemocného o hmotnosti 116 kg při výšce 178 cm, který měl výrazné subjektivní dechové potíže, než se posadil, ušel s námahou, o holích a podpírán manželkou po ambulanci pouze několik kroků. Při rozhovoru s lékařem byl somnolentní, bradypsychický, část otázek odpovídala za nemocného manželka, která vždy pacienta do plicní ambulance doprovázela. Nemocný je od prvního kontaktu s naším útvarem sledován v naší specializované ambulanci pro CHOPN stále, postupné úpravy terapie, změny v hodnotách plicních funkcí a hmotnosti ukazuje již dříve zmíněná tabulka. V průběhu let jsme nemocného vybavili koncentrátorem

kyslíku, marně jsme ho naopak přesvědčovali k používání tlakové dlahy (terapii spánkové apnoe), kterou přes naši snahu nakonec indikujícímu neurologovi vrátil. 2× za celou dobu našeho sledování jsme ambulantně nasazením antibiotik a zintenzivněním terapie inhalačními bronchodilatancií řešili exacerbaci CHOPN, 1× kardiolog přechodně navyšoval terapii diuretiky pro kardiální dekompenzaci. Po celou dobu našeho sledování nemusel být pacient hospitalizován. Perorální a inhalační kortikosteroidy jsme postupně vysadili, tiotropium v tobolečkách nahradil systém respimat. Roflumilast vytlačil teofylin v roce 2011. Efekt této terapie je zřejmý z tabulky a bližší komentář nepotřebuje. Zejména po nasazení roflumilastu se klinický stav pacienta zlepšil, došlo k redukci hmotnosti cca o 20 kg, dechové potíže ustoupily, inzulin mohl být diabetologem vysazen, pacient je schopen samostatné chůze i aktivního rozhovoru s lékařem, po poslední návštěvě společně s manželkou odletl na dovolenou k moři.

Závěr

Terapeutické možnosti CHOPN se v poslední době výrazně rozšířily. S jejich rozšířením se upřesnila i klasifikace CHOPN a tím i možnost přiřazení specifické terapie ke konkrétnímu pacientovi. Na straně jedné si proto můžeme vybírat z daleko většího sortimentu léků než měli naši předchůdci, na straně druhé se musíme potýkat se složitějšími klasifikačními systémy, které ne vždy mají svůj praktický výstup. Roflumilast je unikátní nejen tím, že nabízí možnost potlačení pro CHOPN specifického zánětu, ale i tím, že slouží jako příklad využití konkrétní terapie pro jasně definovaný fenotyp. Zdá se, že podobné terapii patří budoucnost léčby CHOPN.

Literatura

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532.
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotype. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
3. Miravitles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronchoconeumol* 2012; 48: 86–98.
4. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2010), http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_April112011.pdf.
5. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011), www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.
6. Koblížek, Chlumský (ed.). Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN [online]. Dostupný na

www.pneumologie.cz/aktualne/doc/Standard%20verze%2021.1.pdf.

7. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.

8. Bakke PS, Ronmark E, Eagan T, et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–1277.

9. CHOPN? Fixní kombinace! Praha: AstraZeneca Czech Republic s.r.o. [2011]. Leták.

10. Souhrn údajů o přípravku [online]. 2010–05–07 [cit. 2012–11–1]. Dostupný na WWW: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf.

11. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081–1087.

12. Rabe K. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4: 543–555.

13. Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther.* 2012; 34: 56–66.

14. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines. Treatment of Stable COPD. *Arch Bronchopneumol* 2012; 48: 247–257.

15. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451–1462.

16. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update for the ACP, ACCP, ATS and ERS. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179–191.

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 3. 2013

MUDr. Pavel Turčáni, MHA

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

Záhřebská 21, 616 00 Brno

pturcani@fnbrno.cz
